

DEVICE FOR DOSING COMPOSITION TO HUMAN OR ANIMAL SOMATIC CANAL

Publication number: JP2002126086 (A)

Publication date: 2002-05-08

Inventor(s): CAMENZIND EDOARDO; NEUVILLE PASCAL; FONTAO LIONEL; CALEDA VALERIE +

Applicant(s): TRANSGENE SA +

Classification:

- international: A61B17/22; A61D7/00; A61M25/00; A61M29/02; A61B17/22; A61D7/00; A61M25/00; A61M29/02; (IPC1-7): A61D7/00; A61M25/00

- European: A61B17/22; A61B17/3207E; A61M29/02

Application number: JP20010204128 20010704

Priority number(s): FR20000008751 20000704; FR20010003286 20010309

Also published as:

EP1169970 (A1)

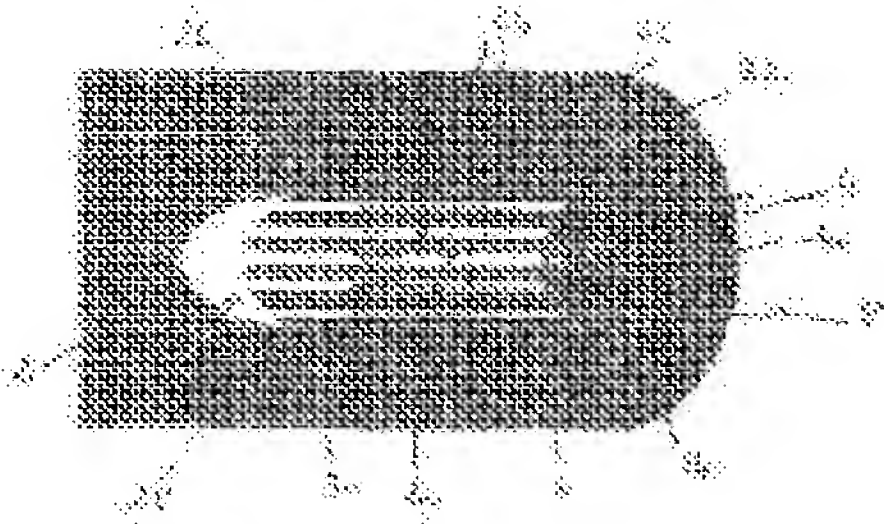
CA2352409 (A1)

AU5420301 (A)

US2002029015 (A1)

Abstract of JP 2002126086 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To device 2 which administers a composition to a somatic canal 14 of man or animal and is provided with a means for enabling to enter an interior surface of a canal to prepare a blind opening toward a thickness direction of the canal wall and a means for dispensing the composite to be arranged to contact with the opening. SOLUTION: A composite can be administered to a canal surface of an artery, or the like, within a short period of time.



(51) Int.Cl.⁷
A 6 1 M 25/00
A 6 1 D 7/00

識別記号

F I
A 6 1 D 7/00
A 6 1 M 25/00

データベース (参考)
C 4 C 1 6 7
4 1 0 H

審査請求 未請求 請求項の数16 O L 外国語出願 (全 70 頁)

(21) 出願番号	特願2001-204128 (P2001-204128)	(71) 出願人	50126/977 トランスジェヌ エス. アー. フランス国、67000 ストラスブール、リ ュデュモルシャン 11
(22) 出願日	平成13年 7 月 4 日 (2001. 7. 4)	(72) 発明者	エドアルド カマンザン スイス国、1206 ジュネヴ、ヴァレットウ 7、リュガスパール (番地なし)
(31) 優先権主張番号	0 0 0 8 7 5 1	(72) 発明者	パスカル ヌウヴィーユ フランス国、67000 ストラスブール、ブ ルヴァール ドゥ リヨン 18
(32) 優先日	平成12年 7 月 4 日 (2000. 7. 4)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(33) 優先権主張国	フランス (F R)		
(31) 優先権主張番号	0 1 0 3 2 8 6		
(32) 優先日	平成13年 3 月 9 日 (2001. 3. 9)		
(33) 優先権主張国	フランス (F R)		

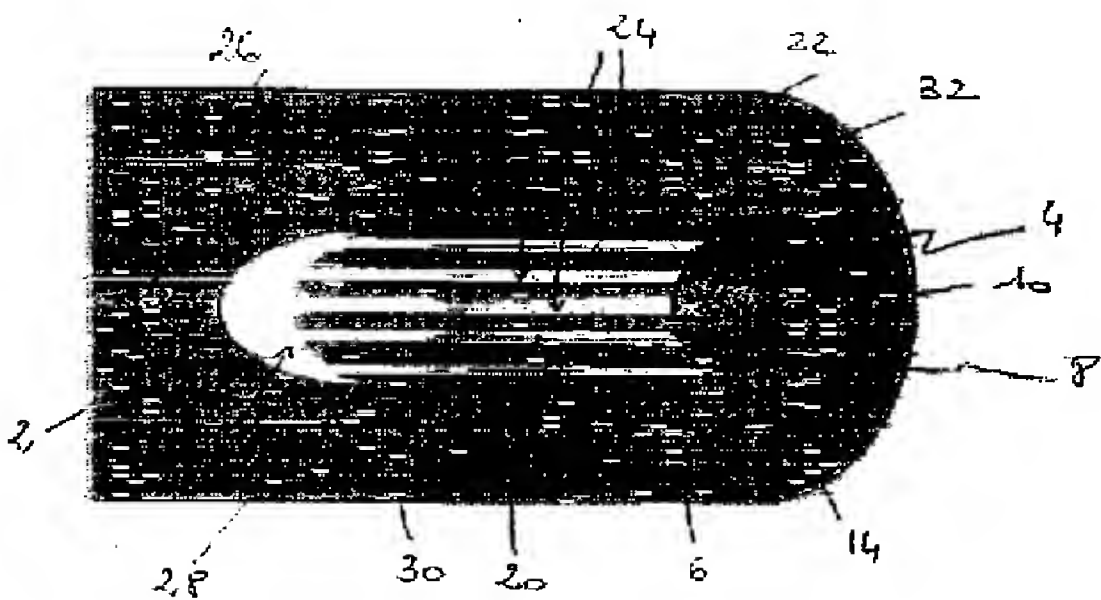
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトまたは動物の身体の管に組成物を投与するための装置

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 ヒトまたは動物の身体の管14に組成物を投与するための装置2であって、管壁の厚さ方向にブラインド開口部を作るために該壁の内側表面に入り込み得る手段と、組成物を開口部に接触するよう配置するディスペンサー手段とを有する、前記装置。

【効果】 動脈等の管内側表面に、組成物を短期間に投与することが出来る。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒトまたは動物の身体の管(14)壁へ組成物を投与するための装置(2;102)であって、ブラインド開口部(36)を管壁の厚さ方向に作るために、該壁の内側表面(12)に入り込み得る手段(4;104)と、該組成物を該開口部に接触するよう配置するディスペンサー手段(20;120)とを、有することを特徴とする前記装置。

【請求項2】 入り込み手段(4;104)が、カッティング部(116)または突刺し部(16)を有することを特徴とする、請求項1に記載の装置。

【請求項3】 入り込み手段(4;104)が、装置の軸方向に対して放射状に膨張可能であることを特徴とする、請求項1または2のいずれかに記載の装置。

【請求項4】 入り込み手段(4;104)が、膨張可能チャンバー(6;106)と結合していることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の装置。

【請求項5】 カッティングまたは突刺し手段(16)が、膨張可能チャンバー(6)の壁部によって保持されていることを特徴とする、請求項2および4に記載の装置。

【請求項6】 入り込み手段が、カッティングまたは突刺し部(116)を保持するアーム(140)を有することを特徴とする、請求項2に記載の装置。

【請求項7】 アーム(140)がチューブに結合しており、該チューブ上に膨張可能チャンバー(8)がマウントされていることを特徴とする、請求項6に記載の装置。

【請求項8】 ディスペンサー手段(120)が、当該装置の軸方向に関して放射状に伸張可能であることを特徴とする、請求項1～7のいずれかに記載の装置。

【請求項9】 ディスペンサー手段(20)が、組成物を収容することができるチャンネル(24)を有し、該チャンネルが、当該装置の軸に対して反対方向に開口しているか、または開口部を含む壁部によってふさがれていることを特徴とする、請求項1～8のいずれかに記載の装置。

【請求項10】 ディスペンサー手段(20;120)が、外側開口部(124)を有する壁部を含むことを特徴とする、請求項1～9のいずれかに記載の装置。

【請求項11】 ディスペンサー手段(20;120)が、入り込み手段(4;104)を包囲し得るものであることを特徴とする、請求項1～10のいずれかに記載の装置。

【請求項12】 ディスペンサー手段(20;120)が、当該装置の軸方向に沿って、入り込み手段(4;104)に対してスライドすることができることを特徴とする、請求項1～11のいずれかに記載の装置。

【請求項13】 バルーン(4;104)がディスペン

サー手段(20;120)を放射状に膨張させることを特徴とする、請求項1～12のいずれかに記載の装置。

【請求項14】 動脈(14)、特にステント(3)を保持している動脈の如き血管の壁に、組成物を投与することを意図することを特徴とする、請求項1～13のいずれかに記載の装置。

【請求項15】 当該装置がカテーテルであることを特徴とする、請求項1～14のいずれかに記載の装置。

【請求項16】 ヒトまたは動物の身体の管(14)壁に組成物を投与するための装置(2;102)であって、

当該装置は、ブラインド開口部(36)を管壁の厚さ方向に作るために該管壁の内側表面に入り込み得る手段(4;104)を有し、該手段は、カッティング部(116)または突刺し部(16)を保持し、かつ当該装置の軸に対して放射状に膨張可能であって、

当該装置は、該組成物を該開口部に接触するよう配置するディスペンサー手段(20;120)を有し、該ディスペンサー手段は、放射状に膨張可能であり、かつ該入り込み手段(4;104)を包囲することができることを特徴とする、装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、ヒトまたは動物の身体の管壁への組成物の投与において使用するため、特にアテローム性動脈硬化症の治療または予防のため、特に血管、特に動脈中へのステントの移植後の再狭窄と闘うための装置および方法に関する。

【0002】アテローム性動脈硬化症(Ross, 1999, *Am. Heart. J.* 138, 419-20)は、いくつかの細胞母集団(血管壁を形成する平滑筋細胞および炎症性細胞)による脈管内膜の侵襲と、血管壁の硬直を増しかつ動脈管腔を狭くするコラーゲン物質およびカルシウムの蓄積とによって特徴付けられる動脈の疾患である。血管の遮断の最も重大な結果の1つは、狭窄とも呼ばれ、心臓を灌注する役割を担う冠状動脈に悪影響を与える。冠状動脈不全(coronary deficiency)と呼ばれるこの障害は、心筋虚血を引き起こし、これに最も頻繁に付随する症候群は、心筋梗塞である(Roberts, 1998, *Am. J. Cardiol.* 82, 41T-44T)。

【0003】現在、患者は、アテローム性動脈硬化症により誘発される狭窄の2つの治療形態を利用できる。

【0004】冠状動脈バイパスと呼ばれる第1のタイプの治療は、動脈狭窄が重篤でありかつ多発性である場合に選択される(Eagleら、1999, *J. Am. Coll. Cardiol.* 34, 1262-347)。それは、遮蔽された冠状動脈をバイパスすることによって、心筋層への血流を回復させることを目的とする外科的治療である。これを達成するためには、乳房動脈または伏在静脈の部分が狭窄部分の上方または下方に移植される。胸腔の開口を必要とするこの苛酷な治療は、第2の形態の外科的治療が適用できないと

分かった限られた場合にのみ実施される。

【0005】経皮的経管的冠動脈形成術と呼ばれる第2のアプローチは、第1工程の間、カテーテルを遮断部位で冠動脈内に挿入することからなり、カテーテルの一方の端部はバルーンを備えている。この治療の第2工程は、血管壁にじゅう状斑を押し付けるためにその部位でバルーンを膨張させ、十分な心筋灌注を可能にするのに十分な冠動脈の開口を回復させることである (Cishek および Gershony, 1996, Am. Heart. J. 131, 1012-7)。この第2の技術は、冠動脈不全を患う患者に最も頻繁に使用されるものである。フランスでは年間50000の外科手術が、米国では年間500000の外科手術が明らかになっている。しかし、バルーンの膨張の間、アテローム動脈により被る外傷は、30%の場合において、拡張部位での再狭窄と呼ばれる新しい損傷の発症を導く (Hongら、1997, Curr Probl Cardiol, 22, 1-36)。動脈がさらに狭くなることによって特徴付けられるこの再狭窄は、実際、2つの連続する現象の発症による。第1に動脈の再造形が起こり、これは拡張現象にตอบสนองした血管の絞窄であり、治療後数時間の間に急性で起こる (Pasterkampら、2000, Cardiovasc. Res. 45, 843-52)。第2に再狭窄は、平滑筋細胞(SMC)の増殖および細胞外基質(EMC)の豊富な合成によって特徴付けられる過度の癒合によって引き起こされ、血管形成後数ヶ月で治療した冠動脈の症候性再閉塞を導く (Schwartzら、1996, Int. J. Cardiol. 53, 71-80)。

【0006】この再造形現象は、血管形成後に実施される「ステント」技術の使用によって克服することができ、これは、強化体、一般的にはステントと呼ばれる金属メッシュチューブの挿入からなる。ステントは、血管壁の輪郭にフィットし、動脈に人工的な機械的剛性を与え、急性絞窄期の発生を予防し、かつより広い動脈直径を提供する。数年以内に、この治療は一般的使用に供され、今後の心臓外科学において標準的な治療である (Goy および Eeckhout, 1998, Lancet 351, 1943-9)。

【0007】しかし、この技術は、血管形成によって治療される患者の短期予後において顕著な改善をもたらすが、再発性遮断または再狭窄は、未だに、ステントの移植後6ヶ月以内に患者の30～50%で起こる。

【0008】それにもかかわらず、このような場合において、ステント部位で動脈が狭くなることは、もっぱら細胞増殖に関連し、動脈再造形現象に関係しないことに注意することが重要である。この場合において、用語ステント内再狭窄が使用され、これは、現在、繰り返し血管形成による閉塞領域の再拡張によって治療される。不幸にも、この治療は、拡張した損傷のより頻繁かつより急速な再-再狭窄を導く (Bossiら、2000, J. Am. Coll. Cardiol. 35, 1569-76)。

【0009】血管形成および／またはステント移植によって治療された患者における再狭窄現象の高い発生数

は、米国において年間20億ドルの概算コストが原因である真の公衆衛生問題を引き起こす。現在、血管形成および／またはステント移植に関連するかどうかはともかく、再狭窄の予防のために利用可能である効果的な薬理的治療はない。

【0010】放射性源を備えたカテーテルを狭くなった動脈の部位に配置することに基づく近接照射療法は、細胞過形成を克服することができる (Waksmanら、2000, Circulation 101, 2165-71)。しかし、壁を治癒しないままにしておくこの治療は、後期血栓症を導き、照射した血管部分の縁での細胞増殖を伴う (Waksmanら、1999, Circulation 100, 780-2)。現在では、十分な治療を提供しない。

【0011】現在評価されている別のアプローチは、遺伝子治療の開発に関する。遺伝子治療は、細胞または宿主身体への目的の遺伝情報の導入であると、相当広範囲に定義することができる。大部分の遺伝子治療戦略は、この情報を細胞標的に、および細胞標的内に運搬するために導入ベクターを使用する。多数の導入ベクターが、ウイルス性、合成またはプラスミドであるかはともかく、近年開発されており、当業者が容易に入手可能な多数の刊行物の主題となっている (例えば、Robbinsら、1988, Tibtech, 16, 34-40 および Rolland, 1988, Therapeutic Drug Carrier systems, 15, 143-198を参照)。

【0012】さらに、目的の遺伝情報、特に遺伝子を含むこのようなベクターを動脈細胞内に導入することに関する、広範囲にわたる実験データが入手可能である。例として、再狭窄の予防および／または治療に関して遺伝子アプローチを考慮することを可能にするアデノウイルスベクターを挙げることができる。例えば、動脈壁の平滑筋細胞の移動および増殖のインヒビターをコードする遺伝子の導入は、治療への有望な途を開くように思われる (Kibbeら、2000, Circ. Res. 86, 829-33; Macejakら、1999, J. Virol. 73, 7745-51; Claudioら、1999, Circ. Res. 85, 1032-9; Perlmanら、1999, Gene Ther. 6, 758-63)。しかし、血管内遺伝子治療が臨床医療の一部となる前に、解決すべきいくつかの問題、特に動脈へのベクター導入の有効性に関連する問題が残っている。

【0013】実際、正常またはアテローム血管壁、特にその構成細胞へのベクターの導入は、有効性が制限されたままである。動脈に柔軟性を与える弾性板は、導入ベクターの深い貫入を妨げるバリアを形成し、患者における石灰化した粥状斑の存在は、この導入の有効性をさらに低下させる (Maillardら、1998, Gene Ther. 5, 1023-30; Rekhterら、1998, Circ. Res. 82, 1243-1252)。同様に、平滑筋細胞および炎症性細胞の大部分に対して形成された再狭窄組織は、豊富な細胞外基質を含み、この基質は、標的細胞への、および標的細胞内へのベクターの導入を著しく減少させるバリアを形成する。

【0014】さらに、導入ベクターの冠状動脈内投与は、これらの動脈によって行われる心臓の酸素供給機能によって困難になる。ラットまたはウサギの頸動脈または大腿動脈で行われた遺伝子治療で報告された実験は、最大の投与有効性、したがって細胞へのベクターの導入を生じるのに十分な時間、当該導入ベクターを含む組成物を血管壁と接触させるために、血流の閉塞を必要とする。このアプローチは、冠状動脈の機能とは適合しない。なぜなら、不十分な酸素供給による重篤な心臓障害を引き起こすことなく、長時間これらの血管中の流れを閉塞することは不可能であるからである。従って、冠状動脈細胞と導入ベクターを含む組成物との間の接触時間は、どうしても非常に短くなくてはならず、これにより治療した血管壁の標的細胞へのおよび標的細胞中へのベクター導入の有効性はしばしば低くなる。

【0015】これに関して、本発明の1つの目的は、ヒトまたは動物の身体の管壁中に組成物を迅速かつ効率的に投与することが可能である（体液がこの管内を循環している場合でも）、方法および装置を提供することである。より特定すると、本発明の1つの目的は、導入ベクター、またはこれを含む組成物を、特に厚い当該管壁内に位置する標的細胞に迅速かつできるだけ効率的に投与する可能性を提供する。より詳細には、当該ベクターまたは当該組成物のこの効率的投与は、当該細胞への、または／および当該細胞内への当該ベクターの効率的導入を導く。

【0016】この目的を達成するために、本発明は、第1に、ヒトまたは動物の管壁に組成物を投与する方法に関し、この方法は、次のものからなる工程を含むことを特徴とする。管壁の内側表面に入り込み、壁の厚さ方向にブラインド開口部 (blind opening; 止り穴) を作る工程、および、組成物を、壁に作った開口部と接触するように配置する工程。

【0017】この方法は、2つの別個の装置（実施例1）を用いる（それぞれを、これらの工程のいずれか一方を実施するために使用する）か、あるいは2つの特性を組み合わせた単一の装置（実施例2および3）を用いて（すなわち、単一の装置は2つの上記工程を実施する）行ってもよい。

【0018】1つの特定の実施態様によれば、本発明は、再狭窄または再一再狭窄、より特定すると、再狭窄または再一再狭窄がステント部位で起こる場合の治療または予防のための方法に関する。本発明の1つの特定の場では、当該ステントは、血管形成による当該管の治療後に、当該ヒトまたは動物の管に配置されている。1つの特定の実施態様によれば、当該組成物は、好ましくは、少なくとも1つの導入ベクターを含む。本発明の別の実施態様によれば、当該組成物は、当該再狭窄または再一再狭窄を治療または予防することができる薬物を含む。

【0019】従って、壁の厚さ方向の開口部によって、組成物は、壁細胞、より特定すると新脈管内膜(neointima)と弾性板との間の空間に位置する細胞と直接接触するように配置される。従って、この組成物、または当該組成物に含まれる化合物の投与は、接触時間が短くても、例えば、流体が管内を循環している場合でも、効果的である。

【0020】動脈の再狭窄または再一再狭窄と闘うために、本発明の導入ベクター手段を用いる投与、または当該ベクターを含む組成物の投与の特定の場では、壁細胞へのベクターの接近可能性および細胞内へのそれらの導入が、より全身性であり、かつこの壁の厚さ方向により深く伸び、長期にわたる再狭窄または再一再狭窄のより効果的な予防を予見することを可能にすることが実験的に分かった。

【0021】本発明では、「入り込むこと」は、開口部を作るために、カッティングおよび／または突刺しおよび／または侵食が管壁の厚さ方向になされることを示すことを意味する。「カットすること」、「せん断すること」、「スライスすること」、「切開すること」または「切開すること」および「突刺すること」「パンチで穴を開けること」または「突き通すこと」または「侵食すること」または「擦り減らすこと」は、本発明の範囲内で「入り込む」の同義語である。本発明で意味する「開口部」は、「ブラインド」と呼ばれるものである。なぜなら、それらは管壁において端部から端部まで穿孔されていないからである。これらの開口部は、それらの断面または配向に関して特定の制限を有しない、異なる外観を有する。従って、当該開口部は、例えば、ブレード、かみそりまたはナイフを用いて得られるような可変幅（例えば、0.5～10mm、好ましくは2.5～5mm）の切断外観を有してもよい。このような開口部はまた、例えば、鋭いチップ、打抜鑿、トロカールを用いて得られるような可変直径（例えば、0.05～1mm）の穴、小さな穴の外観を有していてもよい。当該開口部はまた、例えば、スクレーパー、粗面、研磨材を用いて得られるような薄くした表面または研磨した表面の外観を有していてもよい。当該開口部はまた、例えば、化学化合物、適切な局部放射の作用によって得られるような、びまん性の壊死外観を有していてもよい。本発明で得られる開口部は、管の軸に対して長手方向または横方向に作られてもよく、また、当該管の厚さに対して放射状軸または傾斜軸に沿って一定で作られてもよい。

【0022】当該開口部を得るために使用される、本発明による装置の各部は、例えば、金属または合金（例えば、コバルト、ニッケルおよび／またはチタンベースの合金、いくつかのステンレス鋼）；ポリプロピレンを含むポリマー（例えば、PEEK、HDPE（高密度ポリエチレン）、ポリスルホン、アセチル、PTFE、PEP、ポリカーボネートウレタン、ポリウレタン、シリコン、PTFE、eP

TFEまたはポリオレフィン)のような異なる材料から作られてもよい。それらはまた、生物学的に許容できる材料から作られてもよい。

【0023】本発明の方法はまた、以下の特徴のいずれか1つを有していてもよい：壁に切開を作ることによって、内側表面に入り込む；切開は、管の長手方向に対して放射状方向に作られる；内側表面に入り込むことからなる工程の前に、入り込むべき領域が拡張させられる；開口部は、組成物をチャンネル内に循環させることによって、この組成物と接触するように配置され、このチャンネルの1つの表面は、管の内側表面によって形成される；開口部は、組成物をチャンネル内に循環させることによって、この組成物と接触するように配置され、このチャンネルの1つの表面は、外側開口部を有する壁によって形成される；管は、血管、例えば、動脈である；血管は、部分的に閉塞される；血管には、ステントが取り付けられる；組成物は、遺伝子治療による処置を実行するよう意図される。

【0024】最後に、本発明によれば、ヒトまたは動物の身体における管壁に組成物を投与する方法が提供され、この方法は、以下からなる工程を含むことを特徴とする：本発明の装置を管に挿入する；カッティング部または突刺し部を放射状に(radically)伸張して、ブラインド開口部を、壁の厚さ方向に作ることによって壁の内側表面に入る；ディスペンサー手段を配置する；ディスペンサー手段を放射状に伸張する；および組成物を開口部と接触するように配置する。

【0025】本発明はまた、ヒトまたは動物の身体の管壁に組成物を投与するための装置に関し、この装置は、管壁の内側表面に入って、ブラインド開口部を、壁の厚さ方向に作ることができる手段を含み、かつ組成物を開口部と接触するように配置するディスペンサー手段を含む。

【0026】さらに、この装置は、以下の特徴の少なくとも1つを与える：入り込み手段は、カッティング部または突刺し部を含む；入り込み手段は、装置の軸方向に対して放射状方向に伸張可能である；入り込み手段は、膨張可能チャンバーと結合している；入り込み手段は、膨張可能チャンバーの壁部によって保持されている；入り込み手段は、チューブと結合しており、このチューブ上に膨張可能チャンバーがマウントされている；入り込み手段は、カッティング部または突刺し部である；カッティング手段または突刺し手段は、膨張可能チャンバーがマウントされているチューブによって保持されている；入り込み手段は、カッティング部または突刺し部を保持するアームを含む；アームは、膨張可能チャンバーを包囲する；ディスペンサー手段は、装置の軸方向に対して放射状に(racially)伸張可能である；ディスペンサー手段は、組成物を収容することができるチャンネルを有し、このチャンネルは、装置の軸に対して反対方向に

開口している；ディスペンサー手段は、外側開口部を備えた壁部を含む；ディスペンサー手段は、入り込み手段を包囲することができる；ディスペンサー手段は、装置の軸方向に、入り込み手段に対してスライドすることができる；膨張可能チャンバーは、ディスペンサー手段を放射状に伸張させることができる；装置は、動脈、特にステントが取り付けられた動脈のような血管の壁に組成物を投与することを意図する。それはカテーテルである。

【0027】さらに、本発明は、ヒトまたは動物の管壁に組成物を投与するための装置を提供し、この装置は、管壁の内側表面に入って壁の厚さ方向にブラインド開口部を作ることができる手段を含み、これらの手段は、カッティング部または突刺し部を保持し、かつ該装置の軸に対して放射状に伸張可能であり、この装置は、該組成物を該開口部と接触するように配置するディスペンサー手段を含み、該ディスペンサー手段は、放射状に伸張可能であり、かつ入り込み手段を包囲することができる。本発明の入り込み手段は、前述のように壁の厚さ方向にブラインド開口部を作るために使用することができるものである。

【0028】本発明の方法および装置は、組成物、特に医薬的組成物のインビボ投与に関する。

【0029】1つの好適な実施態様によれば、これらの組成物は、遺伝子治療処置の実施を意図したものである。この場合では、当該組成物は、少なくとも1つの目的の遺伝的データ項目、好ましくは、この情報の標的細胞へのおよび／または標的細胞内への導入を可能にするかまたは容易にするための導入ベクターに付随した遺伝的データ項目を含む。当該目的の遺伝的データ項目は、核酸配列からなるか、または核酸配列に含まれる。

【0030】「核酸」または「核酸配列」は、DNAおよび／またはRNA断片であり、二重鎖または単鎖、直線状または環状で、天然から単離されるかまたは合成され、改変されているか否かに関わらず、ヌクレオチドの正確な鎖配列を示し、サイズに関して制限のない核酸の断片または領域を定義することを可能にするものを意味する。1つの好適な実施態様によれば、この核酸は、cDNA；ゲノムDNA；プラスミドDNA；メッセンジャーRNA；アンチセンスRNA；リボザイム；トランスファーRNA；リボソームRNA；またはこのようなRNAをコードするDNAからなる群より選択される。最良の好適な様式では、当該核酸は、ポリペプチドをコードする；この場合は、遺伝子なる用語を使用する。

【0031】本発明による「導入ベクター」は、標的細胞へのおよび／または標的細胞内への当該遺伝子情報または／および当該核酸の導入を可能にするかまたは容易にすることを意図する。それは、例えば、細胞への挿入を容易にするいずれの化合物も含まないが、当該遺伝子情報を含むプラスミド；少なくとも1つのポリペプチ

ド、特にウイルス起源のポリペプチド、より特定するとアデノウイルスまたはレトロウイルス起源のポリペプチドに関係する遺伝情報を含むプラスミドまたは核酸、好ましくは、感染性ウイルス粒子に含まれる核酸（1つの好適な場合、当該核酸は、以下で提案するように必要に応じて改変され、かつ目的の遺伝情報を *containing* するという意味において組換えられているウイルスゲノムからなる）、または合成ポリペプチドに組み込まれた核酸；リガンドに結合した核酸であってもよい。

【0032】本発明による好適な様式では、「導入ベクター」は、プラスミドまたはウイルス起源の組換えベクターを示す。本発明の範囲内で使用してもよいプラスミドの選択は膨大である。それらは、クローニングおよび／または発現ベクターであってもよい。一般的に、それらは、当業者に公知であり、それらの多くは、市販されているが、遺伝子工学技術を用いてそれらを構築または改変することも可能である。例として、pBR322 (Gibco BRL)、pUC (Gibco BRL)、pBluescript (Stratagene)、pREP4 (Invitrogen) またはさらに p Poly (Lathe ら、1987, *Gene* 57, 193-201) 由来のプラスミドに言及してもよい。好ましくは、本発明で使用するプラスミドは、プロデューサー細胞および／または宿主細胞内での複製の開始を確実にする複製起点を含む（例えば、ColE1 起点は、*E. Coli* において産生されること意図するプラスミドについて選択され、それが宿主哺乳動物細胞において自己複製されることが望まれる場合は、oriP/EBNA1 系が選択されるだろう (Lupton et Levine, 1985, *Mol. Cell Biol.* 5, 2533-2542; Yates ら、*Nature* 313, 812-815)）。それはまた、トランスフェクトされた細胞を選択または同定するために用いる選択遺伝子（例えば、栄養要求変異の相補、抗生物質に対する耐性をコードする遺伝子）を含んでもよい。明らかに、それは、所定の細胞内でのその保持および／または安定性を改善する追加の因子を含んでもよい（プラスミドモノマー形態における保持を促進する *cer* 配列 (Summers および Sherratt, 1984, *Cell* 36, 1097-1103)、細胞ゲノム中の組込み配列)。

【0033】ウイルスベクターの場合、ボックスウイルス（例えば、ワクチンのウイルス、特に、MVA、カナリア痘）由来、アデノウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルス、アルファウイルス（例えば、トガウイルス科のウイルス、特に Semliki Forest ウイルス）、泡沫状ウイルス由来、またはアデノウイルスに随伴するウイルス由来のベクターを考慮することが可能である。好ましくは、非複製および非組込みベクターに頼る。この点で、アデノウイルスベクターは、本発明の実施に対して特に適している。しかし、本発明の応用について、ベクターのタイプはほとんど重要ではないことに留意すべきである。

【0034】レトロウイルスは、分裂細胞への感染およ

び大部分の組込みの特性を有し、この点で、それらは、再狭窄の現象に作用することを目的とする用途に対して特に適している。本発明の範囲内で使用してもよい1つの組換えレトロウイルスは、一般的に、LTR 配列、被包領域およびレトロウイルス LTR または内部プロモーター（例えば、以下に記載するようなもの）の制御下に置かれた本発明のヌクレオチド配列を含む。それは、任意の起源（ネズミ、霊長類、ネコ、ヒトなど）のレトロウイルス由来、特に、MoMuLV（モロニーネズミ白血病ウイルス）、MVS（ネズミ肉腫ウイルス）または (ou) フレンドネズミレトロウイルス (Fb29) 由来であってもよい。それは、ウイルス粒子の形成に必要なウイルスポリペプチド *gag*、*pol* および／または *env* のトランスでの供給を提供することができる被包株内で増殖させる。このような株は、文献に記載されている (PA317, Psi CRIP GP+Am-12 など)。本発明のレトロウイルスベクターは、特に LTR での改変（真核細胞プロモーターによるプロモーター領域の置換）または被包領域の改変（例えば、VL30 型の異種被包領域による置換）を含んでもよい（フランス国出願 FR 94 08300 および FR 97 05203 を参照）。

【0035】複製に関する欠損アデノウイルスベクター（すなわち、E1、E2、E4 および／または L1-L5 領域の中から選択される、複製のために必須の少なくとも1つの領域の全てまたは一部を欠く）に頼ることも可能である。E1 領域の欠失が好ましい。しかし、それは、目的のウイルス粒子の産生を確実にするために相補株および／または補助ウイルスによって必須の欠損機能がトランスに相補される限り、他の改変／欠失、特に、E2、E4 および／または L1-L5 領域の全てまたは一部に影響を与えるものと組み合わせられてもよい。この点で、先行技術のベクター、例えば、国際出願 WO 94/28152 および WO 97/04119 に記載のものに頼ってもよい。例示として、E1 領域および E4 転写単位の大部分の欠失は、特に有利である。クローニング収容力を増加させるために、アデノウイルスベクターはまた、非必須の E3 領域の全てまたは一部が除かれていてもよい。別の代替によれば、被包に必須の配列、すなわち、5' および 3' ITR（逆位末端反復）および被包領域のみが手つかずの最小アデノウイルスベクターを使用してもよい。さらに、本発明のアデノウイルスベクターの起源は、種および血清型の両方に関して変化させてもよい。それは、ヒトまたは動物（例えば、イヌ、鳥類、ウシ、ネズミ、ヒツジ、ブタ、サル）起源のアデノウイルスのゲノム由来、または少なくとも2つの異なる起源のアデノウイルスゲノムの断片を含むハイブリッド由来であってもよい。特に、イヌ起源のアデノウイルス CAV-1 または CAV-2、鳥類起源の DAV または ウシ起源の 3 型 Bad でさえも、言及してもよい (Zakharchuk ら、*Arch. Virol.*, 1993, 128:171-176; Spibey et Cavanagh, *J. Gen. Virol.*, 1989, 70:165-172; Jouvenne ら、*Gene*, 1987, 60: 21-28; Mittal ら、*J. Gen. Virol.*, 1995, 7

6:93-102)。しかし、好ましくはC血清型、特に2型または5型のアデノウイルス由来のヒト起源のアデノウイルスベクターが好ましい。本発明の1つのアデノウイルスベクターは、ライゲーションまたは相同組換え（例えば、WO 96/17070を参照）によって、または相補株における組換えによって、大腸菌(*E. coli*)においてインビトロで発生させてもよい。異なるアデノウイルスベクターおよびそれらの調製技術は公知である（例えば、GrahamおよびPrevect, 1991, *Methods in Molecular Biology*中、第7巻、109-128頁；E. J. Murey編、*The Human Press Inc.*を参照）。

【0036】複製が、複製するウイルスベクターまたは条件的に欠損するウイルスベクターに依存することも可能である。このようなベクターは、当業者に周知であり、文献に十分に記載されている。

【0037】非ウイルスベクターに関する場合、それは、上記のようなプラスミドベクターが、細胞内へのその導入を促進する化合物またはいくつかの化合物の組み合わせに付随する場合に、より詳細に関連するだろう。このような化合物を用いて、特に、ベクター、特にプラスミド起源のベクターのトランスフェクション有効性および／または安定性、および／または宿主の身体の免疫系に対するインビボでの当該ベクターの保護を改善することが可能である（Rolland A, *Critical reviews in Therapeutic Drug Carrier System*, 15, (1998), 143-198）。これらの物質は、それら自体が、静電的、疎水性、カチオン性、共有的または好ましくは非共有的相互作用によって核酸と結合する。このような物質は、当業者が容易に入手可能な文献に広範に記載されている（例えば、Felgnerら、1987, *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 32, 115-121; HodgsonおよびSolaiman, 1996, *Nature Biotechnology* 14, 339-342; Remyら、1994, *Bioconjugate Chemistry* 5, 647-654を参照）。非限定的例示によれば、それらは、カチオン性ポリマー、カチオン性脂質であってもよいが、それらはまた、リポソーム、核蛋白もしくはウイルス蛋白または中性脂質であってもよい。これらの物質は、単独でまたは組み合わせて使用してもよい。このような化合物、および所定のベクターのトランスフェクション有効性および／または安定性を改善するそれらの能力を測定するために使用してもよい方法の例は、特に、特許出願WO 98/08489、WO 98/17693、WO 98/34910、WO98/37916、WO 98/53853、EP 890362またはWO 99/05183に示されている。それらは、特に、脂質物質（例えば、DOTMA（Felgnerら、1987, *PNAS*, 84, 7413-7417）、DOGSまたはTransfectam（登録商標）（Behrら、1989, *PNAS*, 86, 6982-6986）、DMRIEまたはDORIE（Felgnerら、1993, *Methods*, 5, 67-75）、DC-CHOL（Gaoet Huang, 1991, *BBRC*, 179, 280-285）、DOTAP（登録商標）（McLachlanら、1995, *Gene Therapy*, 2, 674-622）またはLipofectamine（登録商標））であってもよい。

化合物はまた、カチオン性ポリマー（例えば、ポリアミドアミン（HaenslerおよびSzoka, *Bioconjugate Chem.* 4 (1993), 372-379）、「デンドリマー」ポリマー（WO 95/24221）、イミンポリエチレンまたはイミンポリプロピレン（WO 96/02655）、キトサン、ポリ（アミノ酸）（例えば、ポリリジン（US-5,595,897またはFR-2719 316）；ポリ4級化合物；プロタミン；ポリイミン；イミンポリエチレンまたはイミンポリプロピレン（WO 96/02655）；ポリビニルアミン；DEAE置換ポリカチオン性ポリマー（例えば、プルラン、セルロース）；ポリビニルピリジン；ポリメタクリレート；ポリアクリレート；ポリオキシセタン；ポリチオジエチルアミノメチルエチレン（P(TDAE)）；ポリヒスチジン；ポリオルニチン；ポリ-p-アミノステレン；ポリオキシセタン；コ-ポリメタクリレート（例えば、HPMAコポリマー；N-(2-ヒドロキシプロピル)-メタクリルアミド）；US-A-3 910 862に記載の化合物、メタクリレートとのDEAEポリビニルピロリド複合体、デキストラン、アクリルアミド、ポリイミン、アルブミン、1-ジメチルアミノメチルメタクリレートおよびポリビニルピロリドンメチルアクリルアミノプロピルトリメチルの塩化アンモニウム；ポリアミドアミン；テロメア化合物（親出願EP 98401471.2）であってもよい。にもかかわらず、このリストは全てを網羅しているわけではなく、本発明の核酸複合体を得るために、他の公知のカチオン性ポリマーを使用してもよい。さらに、これらの脂質およびカチオン性ポリマーは、フッ素化されていてもよい（例えば、WO 98/34910を参照）。1つの有利な場合では、このような非ウイルスベクターはまた、アジュバント（例えば、中性、両性または負に荷電した脂質）を含む。これらの中性、両性または負に荷電した脂質は、例えば、動物または植物起源の天然リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン、ホスホコリン、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴミエリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、セラミドまたはセブレロシドおよびそれらのアナログ）；一般的に2つの同じ脂肪酸鎖を含むがそれに限られない、合成リン脂質（例えば、ジミリスチルホスファチジルコリン、ジオレイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン(PE)およびホスファチジルグリセロール、およびそれらのアナログ；ホスファチジルコリン、カルジオリピン、ホスファチジルエタノールアミン、モノ-、ジ-またはトリ-アシルグリセロール、および α -トコフェロールおよびそれらのアナログ；ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸または類似のリン脂質のアナログ；コレステロール、糖脂質、脂肪酸、スフィンゴリピド、プロスタグランジン、ガングリオシド、ニオソーム(niosome)、または任意の他の天然または合成両親媒性物質からなる群より選択されてもよい。

【0038】1つの好適な場合によれば、目的の遺伝情報は、「目的のポリペプチドをコードする配列を含む核酸」を含むかまたはこれからなり、これは、当該核酸が目的のポリペプチドをコードする遺伝子、および当該遺伝子の発現因子を含むことを示すことを意味する。用語「ポリペプチド」は、グリコシル化のサイズまたは程度に関していかなる制限もないと解釈されることを意味する。

【0039】核酸が目的のポリペプチドをコードする配列を含むのであれば、当該核酸はまた、標的細胞への導入後に当該配列の発現を確実にするのに必要な因子、特に、当該細胞において効果的なプロモーター配列および／または調節配列、およびおそらくは標的細胞の表面上で当該ポリペプチドの排出または発現を可能にするのに必要な配列を含むことが特定されなければならない。発現に必要な因子は、RNAへのヌクレオチド配列の転写およびポリペプチドへのmRNAの翻訳を可能にする全ての因子、特に、当該細胞において効果的なプロモーター配列および／または調節配列、およびおそらくは標的細胞の表面上で当該ポリペプチドの排出または発現を可能にするのに必要な配列から形成される。これらの因子は、調節的であっても構成的であってもよい。プロモーターは、明らかに選択されたベクターおよび宿主細胞に適合させられる。例として、PGK遺伝子（ホスホグリセレートキナーゼ）、MT（メタロチオネイン；Mc Ivorら、1987, Mol. Cell. Biol., 7, 838-848）、 α -1アンチトリプシン、CFTRの真核細胞プロモーター、筋クレアチンキナーゼ、アクチン、免疫グロブリン、 β -アクチンをコードする遺伝子のプロモーター（Tabinら、1982, Mol. Cell Biol., 2, 426-436）、SR α （Takebeら、1988, Mol. Cell Biol., 8, 466-472）、SV40ウイルス（シミアンウイルス）の初期プロモーター、RSV（ラウス肉腫ウイルス）のLTR、MPSVのプロモーター、プロモーターTK-HSV-1、CMVウイルス（サイトメガロウイルス）の初期プロモーター、ワクチンp7.5k pH5R、pK1L、p28、p11のウイルスのプロモーターおよびアデノウイルスプロモーターE1AおよびMLPまたは当該プロモーターの組み合わせが言及されてもよい。サイトメガロウイルス(CMV)の初期プロモーターが特に好ましい。それは、平滑筋細胞において特異的に遺伝子の発現を刺激するプロモーターでもよい。特に、平滑筋 α -アクチンの遺伝子（Fosterら、1992, J. Biol. Chem. 267, 11995-12003; Shimizuら、1995, J. Biol. Chem. 270, 7631-7643）、平滑筋のミオシン重鎖（katochら、1994, J. Biol. Chem. 269, 30538-30545）、デスミン（EPO 999 278; Mericskayら、1999, Current Topics in Pathology 第93巻、7-17頁、Desmouliere et Tuchweber編、Springer-Verlag Berlin Heidelberg）、SM22A（Kimら、1997, J. Clin. Invest. 100 1006-14）のプロモーターを引用してもよい。特定のプロモーターに関して、平滑筋細胞における強力かつ特異

的発現の両方を可能にするキメラプロモーターに対して特別の考慮がなされてもよい。例えば、特に、遺伝子SM α -アクチン、SMミオシン重鎖(SM-MHC)、デスミンまたはSM22 α の中から選択される特異的筋エンハンサーおよび特異的SMCプロモーター（平滑筋細胞）を含むキメラ構築物に関する優先権書類EP 00 44 0208.7に記載のようなプロモーター。組織特異的プロモーター領域および／または特定の条件下で活性化され得るものもまた使用することが可能である。文献は、このようなプロモーター配列に関する大量の情報を提供する。また、当該核酸は、互いに対して隣接してまたは離れて位置する、同一かまたは異なる、転写プロモーター活性を有する少なくとも2つの配列、および／または同一かまたは異なる、目的のペプチドをコードする少なくとも2つの配列を、同一または逆方向に含んでもよい（但し、転写プロモーターの機能または当該配列の転写は、影響を受けない）。

【0040】同様に、このタイプの核酸構築物では、転写に対して有害でなく、かつ翻訳工程前にスプライシングされる「ニュートラル」核酸配列、すなわちイントロンを挿入することが可能である。このような配列およびそれらの使用は、文献（WO 94/29471）に記載されている。当該核酸はまた、細胞内輸送、複製および／または組み込み、分泌、転写または翻訳に必要とされる配列を含んでもよい。このような配列は、当業者に周知である。また、本発明で使用してもよい核酸はまた、それらを標的細胞のゲノム内に組み込むことができないような改変核酸、または例えば、トランスフェクションの有効性にいかなる影響をも与えないスペルミンのような因子によって安定化される核酸であってもよい。

【0041】本発明の範囲内で、目的のポリペプチド、あるいは誘導または変異(muted)ポリペプチドをコードする核酸配列の全体または一部のみを使用することが可能であるが、但し、このポリペプチドの機能および細胞毒性は保存される。本発明の趣旨において、変異は、1つ以上のヌクレオチドの欠失および／または置換および／または付加を意味する。また、本発明による目的のポリペプチドをコードする配列および別のタイプのポリペプチド（例えば、細胞毒性、膜付着、分泌ポリペプチド）をコードする配列の融合に由来するハイブリッドポリペプチドをコードする配列を使用することが予想されてもよい。

【0042】本発明での用途、特に再狭窄および／または再再狭窄の治療または予防に関して「目的の遺伝情報または目的のポリペプチドをコードする核酸配列または遺伝子」とは、例えば、動脈壁の平滑筋細胞の移動および増殖のインヒビターをコードする遺伝子、血管保護(vasoprotective)活性、細胞増殖抑制活性、前アポトーシス(proapoptotic)活性または細胞傷害活性を有するポリペプチドをコードする遺伝子を示すことを意味する。

例は以下に記載するかまたは以下の文献（これらの内容は言及することにより本出願の一部分を形成する）に中に記載されている：Kibbeら、2000, *Circ. Res.* 86, 829-33; Macejakら、1999, *J. Virol.* 73, 7745-51; Claudioら、1999, *Circ. Res.* 85, 1032-9; Perlmanら、1999, *Gene Ther.* 6, 758-63。

【0043】本発明による目的の遺伝子によってコードされるポリペプチドの例は、以下を含むが、限定されない：細胞周期に関係するポリペプチド（例えば、p21、p16）、網膜芽腫遺伝子(Ab)の発現産物、好ましくはサイクリン-依存型GAX、GAS-1、GAS-3、GAS-6、GADD-45およびサイクリンA、BおよびDのキナーゼインヒビター、c-myc、c-myb、CdkおよびH-rasのインヒビター、アポトーシスに関係するポリペプチド、例えば、p53、Bax、Bcl2、Bcl1X、Badまたは他のアンタゴニスト、血管形成ポリペプチド、例えば、内皮成長因子群(VEGF)、トランスフォーミング増殖因子TGFおよび特に、TGF α および β ）、上皮成長因子EGF）、線維芽細胞成長因子(FGF)および特に、FGFaおよびFGFb)、腫瘍壊死因子(TNF)および特にTNF α およびTNF β ）、CCN(CTGF、Cyr61、Nov、Eln-1、Cop-1およびWisp-3を含む)、分散因子/肝細胞成長因子(SH/HGF)、アンジオジェニン、アンジオポエチン（特に、1および2）、アンジオテンシン-2、サイトカイン（特にインターフェロン β および γ を含む）のメンバー；細胞増殖を低減または阻害することができるポリペプチド、これらは、抗体、毒素、免疫毒素、インヒビターポリペプチド、オンコジーン発現産物（ras、MAPキナーゼ、チロシンキナーゼレセプター、成長因子）、fasリガンド、自殺遺伝子産物（例えば、HSV-tk、シトシンデアミナーゼ(desaminase)）を含む、細胞移動を低減または阻害することができるポリペプチド、細胞遺伝子の発現を調節または制御することができるポリペプチド、凝固因子（第VIII因子、第IX因子、...）、酵素、例えば、ウレアーゼ、レンニン、トロンビン、メタロプロテイナーゼ、一酸化窒素シンターゼ、(eNOSまたはiNOS)、SOD、カタラーゼ、ヘムオキシゲナーゼ、リボ蛋白リパーゼファミリー、ナトリウム排泄増加性ペプチドA、BおよびC、酸化ラジカルの回復因子、酵素インヒビター、例えば、 α 1アンチトリプシン(alphalantitrypsine)、アンチトロンビンIII、PAI-1プラスミノゲン活性化因子のインヒビター、メタロプロテイナーゼの組織インヒビター(TIMP 1-4)、転写因子、例えば、DNA結合ドメイン、リガンド結合ドメイン、および転写活性化または阻害ドメインを含む核内レセプター（例えば、エストロゲン、ステロイドまたはプロゲステロンレセプター由来の融合産物）、トレーサ（ β -ガラクトシダーゼ、CAT、ルシフェラーゼ、GFP...）、および先行技術によって臨床状態の治療または予防に有用であると認められているすべてのポリペプチド、特にヒトまたは動物の管壁（例えば、血管壁）

に存在する細胞での発現を達成することが望ましいもの。

【0044】当該核酸に含まれる配列によってコードされる目的のポリペプチドは、好ましくは、抗増殖または抗移動活性を有するポリペプチド、血管保護蛋白因子、血管形成蛋白因子および細胞のアポトーシスを活性化する活性を有するポリペプチド、サイトカイン、「自殺遺伝子」と呼ばれる遺伝子によってコードされる蛋白質の中から選択される。サイトカインは、抗原性刺激または炎症性反応後に自然に産生される分子（GillisおよびWilliams、1998, *Curr. Opin. Immunol.*, 10, 501-503）であり、再狭窄の治療におけるその使用は、特にStephan D (*Mol Med*, 1997, 3, 593-9)によって例示されている。本発明のこの変形例によれば、目的のポリペプチドは、好ましくは、インビトロおよびインビボで平滑筋細胞の増殖を阻害することができるインターフェロン β および γ を示す（Stopeck A, 1997, *Cell transplantation*, 6, 1-8）。

【0045】本発明によれば、目的のポリペプチドはまた、抗移動活性を有するポリペプチドであってもよい。この変形例によれば、目的のポリペプチドは、好ましくは、細胞外基質の消化を阻害することができ、それゆえ中膜から脈管内膜への平滑筋細胞の移動を減少させることができるメタロプロテイナーゼのインヒビター(TIMP 1-4)を示す（Cheng L. 1998, *Circulation*, 98, 2195-2201）。

【0046】本発明の別の変形例によれば、目的のポリペプチドは、血管保護活性を有するポリペプチドである。本発明のこの変形例によれば、目的のポリペプチドは、好ましくは、平滑筋細胞の増殖を調節することができ、かつcGMPの蓄積を誘発することによって血管保護作用を発揮することができる血管弛緩薬である（Hikaru U, 1997, *Circulation*, 96, 2272-2279）。

【0047】本発明の別の変形例によれば、目的のポリペプチドは、血管形成活性を有するポリペプチドである。再狭窄の予防に対する血小板由来増殖因子(PDGF)、トロンボスポンジン(thrombospondin)、線維芽細胞因子(FGF)、トランスフォーミング増殖因子(TGFおよび特にTGF α および β)および上皮成長因子の潜在的役割は議論されており（Cerek, 1991, *Am. J. Cardiol.*, 68, 24-33）、内皮成長因子(VEGF)の役割は、損傷した動脈の再内皮化(re-endothelialisation)に対するその作用によってインビボでより詳細に示されている（Asaharan *Circulation*, 1994, 3291-3302）。

【0048】本発明の別の変形例によれば、目的のポリペプチドは、「自殺遺伝子」と呼ばれる遺伝子によってコードされるポリペプチドである。多数の自殺遺伝子/プロドラッグペアが現在入手可能である。特に、(a) 1型単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ(TK HSV-1)とアシクロビルまたはガンシクロビル(GCV)とのペアお

よび(b) 動物モデルにおいて新生脈管内膜(neointimal)の増殖を阻害し得ることが示されたシトシンデアミナーゼ(CDase)と5-フルオロシトシン(5FC)とのペア(Takeshi O, 1994, Science, 781-784; Harrell R, 1997, Circulation, 96, 621-627)、並びに大腸菌(E. coli)のプリンヌクレオシドホスホリラーゼと6-メチルプリンデオキシリボヌクレオシドとのペア(Sorscherら、1994, Gene Therapy 1, 233-238); E. coliのグアニンホスホリボシルトランスフェラーゼと6-チオキサントニン(Mzo zおよびMoolten, 1993, Human Gene Therapy 4, 589-595)とのペアが言及されてもよい。

【0049】1つの有利な場合では、本発明は、目的のポリペプチドが、チミジンキナーゼ活性、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ活性、グアニンまたはウラシルまたはオロチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ活性およびシトシンデアミナーゼ活性の中から選択される少なくとも1つの酵素活性を有する場合である。

【0050】最後に、目的のポリペプチドは、細胞のアポトーシスを活性化する活性を有するポリペプチド、より特定すると新生脈管内膜の形成を阻害することができるFasリガンドであってもよい(Luo Z, 1999, Circulation, 99, 1776-1779)。

【0051】本発明の目的のポリペプチドをコードする配列は、従来の技術を用いて、クローニング、PCRまたは化学合成によって容易に得ることができる。それらは、天然遺伝子または、1つ以上のヌクレオチドの変異、欠失、置換および／または付加により後者から誘導されるものであってもよい。さらに、それらの配列は、当業者が調べることができる文献に広範に報告されている。

【0052】投与を意図した組成物は、使用されるベクターのタイプに依存して、以下を含むことが有利である：ベクターがプラスミド起源のものまたはウイルスベクターである場合、0.01~100mg、好ましくは0.05と10mgとの間、最良の好適な様式では0.5~5mgのDNA；ベクターがウイルス起源のものである場合、 10^4 と 10^{14} pfu（プラーク形成単位）との間、有利には 10^5 と 10^{13} pfuとの間、好ましくは 10^6 と 10^{12} pfuとの間。

【0053】これらの投与量は指示により指定され、開業医が、必要性—患者の状況、治療または予防すべき障害、使用する遺伝子、ベクター、プロモーターなど—に応じて投与量を適合させ得ることは明白であり、このような決定は、過度の作業を含まない。さらに、このような調節は、本発明の装置またはそのインビボでの使用とは完全に独立している。

【0054】別の実施態様によれば、本発明によって投与される組成物は、上記のような導入ベクターまたは遺伝子情報または核酸以外に、活性化合物を含む組成物であり、ヒトまたは動物の管、特に管壁に投与されるのが望ましい。本発明によれば、「活性化合物」とは、1つ

以上の生物学的に活性な薬剤、例えば、抗炎症剤（例えば、炎症を予防するもの）、組織増殖を制限することによって再狭窄を予防する化合物、血栓の形成または血栓溶解を阻害または制御する抗血栓形成化合物、または組織増殖を調節しかつ組織治癒を刺激する生物活性化合物を示すことを意味する。このような活性化合物は、例えば、ステロイド、フィブロンectin、抗凝固性化合物、抗血小板化合物、血管壁の内側表面上での平滑筋細胞の増殖を防止する化合物、ヘパリンまたはヘパリンの断片、アスピリン、クマリン、組織プラスミノゲンの活性化因子（すなわちTPA）、ウロキナーゼ、ヒルジン、ストレプトキナーゼ、抗増殖薬（メトトレキサート、シスプラチン、フルオロウラシル、アドリアマイシン）、抗酸化薬（アスコルビン酸、ベータカロチン、ビタミンE）、代謝拮抗物質、トロンボキサンのインヒビター、非ステロイドおよびステロイド抗炎症薬、カルシウムポンプ遮断薬、免疫グロブリン、抗体、サイトカイン、リンホカイン、成長因子、プロスタグランジン、ロイコトリエン、ラミニン、エラスチン、コラーゲンまたはインテグリンであるが、これらに限定されない。1つの特定の場合では、このような化合物は、本発明の装置を用いる投与前に、例えば、リボソーム、ナノ粒子またはファーマコソーム(pharmacosome)中に被包される。このような被包技術は、文献に広範に記載されており、例えば、文献US 5 874 111、US 5 827 531、US 5 773 027またはUS 5 770 222を参照してもよく、これらの内容は言及により本明細書中に組み込まれる。

【0055】本発明の装置を用いて投与してもよい組成物はまた、医薬上許容されるビヒクルを用いて処方してもよい。当該ビヒクルは、好ましくは、等張性であるか、低張性であるかまたはごく稀に高張性であり、比較的低イオン強度を有し、例えば、スクロース溶液である。また、当該ビヒクルは、任意の溶媒、水性または部分的に水性の液体、例えば、非発熱性の滅菌水を含んでもよい。処方物のpHはまた、使用時のインビボでの要求を満足するために、調節され緩衝化される。処方物はまた、医薬上許容される希釈剤、アジュバンドまたは賦形剤、あるいは、可溶化剤、安定化剤、保存剤を含んでもよい。注射による投与のためには、水性、非水性または等張性溶液中の処方物が好ましい。単回用量または多回用量形態、適切な希釈剤を用いて即時調合することができる、液体または乾燥形態（粉末、凍結乾燥物など）であってもよい。本発明の特定の実施態様によれば、この組成物はまた、少なくとも細胞傷害活性を有するポリペプチドによって細胞毒性分子に変換することができる、医薬上許容される量のプロドラッグを含んでもよい。このようなプロドラッグは、特に、アシクロビルまたはガンシクロビル(GCV)、シクロホスホルアミド(cyclophosphamide)、6-メチルプリンデオキシリボヌクレオシド、6-チオキサントニン、シトシンまたはその

誘導体の1つあるいはウラシルまたはその誘導体の1つからなる群より選択されてもよい。さらに、当該プロドラッグが5-フルオロシトシン(5FC)または5-フルオロウラシル(5-FU)である場合、当該組合せ製品はまた、5-FUの細胞傷害効果を可能にする1つ以上の物質を含んでもよい。特に、ピリミジンのde novo生合成経路の酵素を阻害する薬物(例えば、以下に引用するもの)、5-FUの代謝産物(5-FdUMP)の存在下、複製に必要なdTTPプールの減少を導くチミジル酸シンターゼの阻害を増加させるロイコボリンのような薬物(Waxmanら、1982, Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 18, 685-692)、および最後に、ジヒドロ葉酸還元酵素を阻害し、かつPRPP取り込みプール(ホスホリボシルピロホスフェート)を増大させることによって細胞RNA中で5-FUの増加を引き起こすメトトレキサートのような薬物(Cadmanら、1979, Science 250, 1135-1137)を引用してもよい。

【0056】同様に、投与される組成物はまた、例えば、クロロキン、プロトン性化合物(例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドンおよびそれらの誘導体)、非プロトン性化合物(例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジエチルスルホキシド、ジ-n-プロピルスルホキシド、ジメチルスルホン、スルホラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラメチルウレア、アセトニトリルまたはそれらの誘導体(EP 890 362を参照))、サイトカイン、特にインターロイキン-10(IL-10)(WO 9956784)、ヒアルロニダーゼ(WO 98/53853)およびヌクレアーゼのインヒビター(WO 9956784)(例えば、アクチンG)からなる群より選択される物質を含んでもよい。本発明の別の実施態様では、この物質は、塩、好ましくはカチオン性塩(例えば、マグネシウム(MG²⁺)(例えば、EP 998945)および/またはリチウム(Li⁺))であってもよい。この場合では、本発明の核酸複合体中のイオン性物質の量は、0.1mMと約10mMとの間で有利に変化する。

【0057】本発明の範囲内にありつつ、多数の改変が本発明になされてもよいことは明らかである。

【0058】例えば、単一のカテーテルまたは2つの完全に別個のカテーテル(一方は壁に入り込み、他方は組成物を投与し、これが臨床的に有利でないとしても)を含む本発明の装置を使用することが可能である。

【0059】血管以外の管に本発明を適用することも可能であり、例えば、本発明は、泌尿器科学および胃腸病学に適用してもよい。

【0060】最後に、壁に入り込むための手段は、機械式だけではない。それらは、例えば、レーザー源、化学的または酵素的手段を用いることができる。より特定すると、細胞外基質を消化することができる酵素(例えば、コラーゲナーゼまたはヒアルロニダーゼ)を使用することが可能である。これらの酵素によるコラーゲンお

よびヒアルロン酸の加水分解によって、細胞外基質が崩壊し、標的細胞への組成物の接近が容易となる。

【0061】本発明の他の特徴および利点は、非限定的実施例の例示として与えられる本発明の2つの好適な実施態様の以下の記載に見られる。

【0062】実施例1:図1および2は、2つの市販入手可能なカテーテルを示し、これらは、組み合わせた場合、本発明の方法を実行することが可能となる。

【0063】第1の工程の間、「カッティングバルーン(登録商標)」(図1、Interventional Technologies, US 5 797 935)を、ステント内再狭窄によって閉塞された部位に向かって動脈中を通過させる。次いで、膨張可能チャンバーを膨張させて再狭窄を押し付け、かつ許容できる動脈直径を回復させる。膨張可能チャンバーの表面上の「カッティングバルーン(登録商標)」は、3つまたは4つの微小外科(microsurgical)レーザーブレードを有する。これらのブレードは、壁に微小破口を作り、動脈上加わる力を低減することによって、動脈の拡張がより外傷性でないように設計される。膨張可能チャンバーが膨張すると、レーザーブレードは放射状に伸張し、再狭窄組織に切り込みを作る。

【0064】次いで、「カッティングバルーン(登録商標)」カテーテルを引き抜き、そして「レメディー(Remedy)バルーン(登録商標)」(図2、Boston Scientific/SCIMED, US 5 792 105)によって置き換え、このレメディーバルーンは動脈の拡張部位に挿入される。このカテーテルの膨張可能チャンバーは膨張し、そして「カッティングバルーン(登録商標)」によって動脈壁に作られたブラインド開口部に対してチャンネルを適用し、これらのチャンネルの1つの面は、外側開口部を有する壁を含む。次いで、組成物はチャンネルを介してディスペンスされ、開口部を介して動脈壁細胞と接触するように配置される。

【0065】使用される2つのカテーテルは、非限定的な例によって与えられる。特に、「膨張可能でかつ圧縮可能なアテレクトミーカテーテル」(US 5 556 408)、「レシプロカル切歯を有する万能拡張器」(US 5 556 405)、「軽量切歯を有する血管形成バルーン」(US 5 624 433)、「改良血管切歯/拡張器」(US 5 649 944)、「冠状動脈を横に切開するための装置および方法」(US 5 713 913)を、「カッティングバルーン(登録商標)」の代わりに使用してもよい。「侵潤器」(Interventional Technologies)、「Crescendo(登録商標)」(Cordis)、「InfusaSleeve(登録商標)」(LocalMed)、「Dispatchカテーテル(登録商標)」(Boston Scientific/SCIMED)、「ヒドロゲルコートバルーンカテーテル(登録商標)」(Boston Scientific/SCIMED)カテーテルを、「レメディーバルーン(登録商標)」の代わりに使用してもよい。

【0066】実施例2:図3〜10は、本発明のカテー

テルの第1の実施態様を用いて、本発明の方法の異なる実施工程を示す。

【0067】カテーテル2は、遠位端部を有し、治療される管への挿入を意図している。この端部は、内側ツール4を含み、このツールは、一般に細長い円筒形状であってその2つの軸端部が丸くなっているバルーン6を含む。バルーン6は、チューブ8上にマウントされており、このチューブは、その軸に沿って端から端までバルーンを貫通している。チューブの遠位先端10は、バルーンの遠位端部から出ている。カテーテルに関して公知の様式では、チューブ8は中空であり、バルーンの内部と流体連絡している。この様式では、カテーテルの近位端部（図示せず）からチューブを通して空気を供給することによって、バルーンを膨張させることができる。バルーンの膨張によって、カテーテルの軸に対してその放射状の膨張が起こる。

【0068】バルーン6はその壁部上に部分16を保持しており、この部分は、外側表面を越えて突出しており、ヒトの身体中の管（例えば、動脈14）壁の内側表面12に入り込むことができる。この場合の部分は、例えば、結晶から形成された、鋭端の形状の突刺し部である。

【0069】カテーテルの遠位端部はまた、外側ツール20を含む。このツールは、「外側」と呼ばれる。なぜなら、それは、内側ツール4の周りに伸張するよう意図されているからである。しかし、それは、明らかに、他のツールと同様に管14内に伸張するよう意図されている。外側ツール20は、軟質壁部を有するカフ（cuff）を有し、一般に細長い円筒形状でもある。この壁部22は、その中心が中空である。それは、その遠位端部で開口しており、閉鎖した丸い形状の近位端部を有する。

【0070】その厚さ方向に配列したこの壁部22は、カテーテルの軸に対して平行に伸張する長い直線チャンネルを有する。これらのチャンネルは、一般的に「U」形の横方向プロフィール（軸に対して垂直な面において）を有し、チャンネルの底部は、軸側に沿って伸張する「U」の底部に対応する。

【0071】特に図9から分かり得るように、カフ22はその近位端部を介してチューブ26に接続されている。内側ツールのチューブ8は、外側チューブのチューブ26内でスライドする。

【0072】柔軟性カフは放射状に伸張可能であり、その直径を増加させることができる。

【0073】各チャンネルへ液体組成物を供給して血管の壁に投与することを可能とするため、各チャンネル24は、分配チャンバー28およびチューブ26を介してカテーテルの近位端部と流体連絡している。

【0074】本発明のカテーテルの近位端部には、遠位端部を作動させかつ制御するための手段、および流体注入手段が備えられている。この近位端部は、患者の身体

の外側に伸張しており、この手順を実施するスタッフによって操作される。

【0075】説明してきたカテーテルを、本発明の方法を実施するために以下の様式で使用する。

【0076】治療される管14がヒトの冠状動脈であると仮定する。治療される部分は、じゅく状斑を有しており、これは、従来のバルーンカテーテルによる膨張によって、続いてそれ自体公知のタイプのメッシュステント30の移植によって治療され、その概略は図3～10に見ることができる。ステント移植後、治療した部分の過度の治療32が生じ、動脈の内径が減少し、血流のための有効な開口部が狭くなる。本発明の方法は、この過度の瘢痕組織と闘うことを目的とする。それは、再一再狭窄を予防することによって再狭窄を治療することを意図する。

【0077】図3を参照して、カテーテルの遠位端部2は、動脈を通過して治療される部分と向き合う。膨張したバルーンを有する内側ツール4は、外側ツール20内にそれと同軸で伸張する。

【0078】図4を参照して、一旦遠位端部が部分の反対側に配置されると、外側ツール20は後方にスライドされて内側ツール4を露出する。

【0079】図5に示すように、次いで、バルーン6は膨張してその直径を増加させ、その結果、動脈の内径は許容できるサイズに修復され、突刺し部16は動脈の内側表面を貫通することができる。これらの部分は、その内側表面から出発して、動脈壁の厚さ方向に放射状のブラインド開口部36を作る。従って、これらの開口部は、壁のコアに向かって伸張する。これらの開口部36は、図6では大きく拡大してある。それらは、図に示すよりも明らかに小さく、かつ数が多い。

【0080】図7を参照して、次いで、バルーン6はしぼみ、その直径が減少する。

【0081】次いで、図8に示すように、外側ツール20を軸方向に前方にスライドさせ、そして外側ツールは内側ツールを包囲する。

【0082】外側ツールが適所にあると、図9に示すようにバルーン6を再度膨張させ、これによって送達カフ22を膨張させ、チャンネルは動脈の内側表面に対して押され、それゆえ各チャンネルの開表面を閉鎖する。次いで、投与される組成物がカフ22に注入される。この組成物は、チャンネル24の内部を循環し、すべてのブラインド開口部36内に、かつ動脈の内側表面に対して拡散する。この膨張および投与工程は、非常に短期間続き、動脈内の血流は長時間遮断されてはならないことに留意する。

【0083】その直後に、バルーン6をしぼませてカフ22を引っ込める。次いで、図10に示すようにカテーテルを取り出す。

【0084】この方法を用いてどのタイプの組成物を投

与することができるかを以下に説明する。カテーテルの第2の実施態様を、図11～20を参照して記載する。

【0085】実施例3：図11および12は、本発明の第2の実施態様によるカテーテルの、アームおよびそれぞれしぼんだ状態および膨張した状態のバルーンを示す。図13は、図11のアームの詳細図である。図14は、図13のカテーテルのアーム部分の斜視図である。図15は、図13のアームアセンブリーの断面図である。図16～20は、図11～15のカテーテルを用いる、本発明の方法の実施工程を例示する。

【0086】この実施態様では、類似の部分の参照数字は100を加えている。

【0087】図11に示す内側ツール104はまた、その膨張のためにチューブ8上にマウントされたバルーン6を含む。内側ツールはまた、アーム140を含み、ここでは数は3つであり、カッティング部を保持する。アームは、それらの遠位端部を介して、チューブに固定された共通の円筒状支持体142に接続されている。各アームは、カテーテルの軸の周り、バルーンの周りに細長いらせん形状を有する。3つのアームは、軸の周りに均等に分配されている。3つのアーム140は、弾性的に柔軟な材料から作られている。それらは、図11に示すようにバルーンがしぼむと静止する。図12に示すように、バルーンが膨張すると、バルーンの影響下で3つのアームは弾性的に広がる。それらはそれらのらせん形状を維持するが、らせんの半径はより大きくなる。各アームは、局所的平坦形状を有し、アームの厚さは軸に対して放射状方向に伸張する。各アーム7は、その外表面上にカッティング部を保持し、カッティング部は、ここでは外表面の上方に突出する鋭い隆起部116で形成されている。各隆起部116は、長い直線形状であり、アームエッジの一方の側から他方の側まで伸張する。ここでは、隆起部は、カテーテルの軸に対して平行に配向している。従って、すべての隆起部は、互いに平行であり、前部から後部まで伸張する。図15は、5つのアームを含むカテーテルの、隆起部およびアームの配置を示す。

【0088】図16～20を参照して、カテーテルの外側ツール120はまた、内側ツール104を収容するためにその中心が中空であるカフを含む。軟質壁部は、放射状に拡張可能であり、その厚さによれば中空である。壁部の内側表面および外表面は連続的であるが、外表面は組成物を投与するための開口部124を有する。

【0089】本発明の方法は、以下のようにこのカテーテルを用いて実施される。

【0090】医学的内容は第1の実施態様と同一であると仮定する。

【0091】図16に示すように、まず内側ツール104を外側ツール120の内部に配置し、カテーテルの遠位端部を挿入して治療される部分と向かい合う。

【0092】図17を参照して、次いでバルーン6を膨

張させてカテーテルアセンブリー、特に外側ツール120を放射状に膨張させ、動脈の元の内径を増加させる。

【0093】図18に示すように、バルーンは膨張したままであり、外側ツール120を軸方向に後方にスライドさせ、動脈のちょうど反対側にアーム140を配置する。

【0094】次いで、バルーンをさらに膨張させて、その直径をさらに増加させ、鋭い隆起部116がその内側表面から動脈壁に入り込み、壁にブラインド開口部36を作り、この開口部は鋭い隆起部の配向に関して動脈の長手方向に続く。ここでは、開口部は、図20に粗く例示する切開の形状である。動脈の長手方向に対して平行なこれらの切開の配向は、組成物の投与を容易にする。

【0095】続いて、図19を参照して、バルーンを部分的にしぼませ、外側ツールを軸方向にバルーンに向かってスライドさせる。

【0096】図19を参照して、バルーンを再度膨張させ、投与する組成物を外側ツール内に注入する。この組成物はカフの壁部の厚さを充填し、次いで、開口部124を通して流出し、動脈の内側表面およびブラインド開口部と接触する。次いで、図20に示すように、バルーンをしぼませ、カテーテルを取り出す。第1の実施態様におけるように、組成物投与工程は、非常に短期間である。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、2つの市販入手可能なカテーテルを示し、これらは、組み合わせた場合、本発明の方法を実行することが可能となる。

【図2】図2は、2つの市販入手可能なカテーテルを示し、これらは、組み合わせた場合、本発明の方法を実行することが可能となる。

【図3】図3は、本発明のカテーテルの第1の実施態様を用いる、本発明の方法の異なる実施工程を示す。

【図4】図4は、本発明のカテーテルの第1の実施態様を用いる、本発明の方法の異なる実施工程を示す。

【図5】図5は、本発明のカテーテルの第1の実施態様を用いる、本発明の方法の異なる実施工程を示す。

【図6】図6は、本発明のカテーテルの第1の実施態様を用いる、本発明の方法の異なる実施工程を示す。

【図7】図7は、本発明のカテーテルの第1の実施態様を用いる、本発明の方法の異なる実施工程を示す。

【図8】図8は、本発明のカテーテルの第1の実施態様を用いる、本発明の方法の異なる実施工程を示す。

【図9】図9は、本発明のカテーテルの第1の実施態様を用いる、本発明の方法の異なる実施工程を示す。

【図10】図10は、本発明のカテーテルの第1の実施態様を用いる、本発明の方法の異なる実施工程を示す。

【図11】図11は、本発明の第2の実施態様によるカテーテルの、アームおよびしぼんだ状態のバルーンを示す。

【図12】図12は、本発明の第2の実施態様によるカテーテルの、アームおよび膨張した状態のバルーンを示す。

【図13】図13は、図11のアームの詳細図である。

【図14】図14は、図13のカテーテルのアーム部分の斜視図である。

【図15】図15は、図13のアームアセンブリーの断面図である。

【図16】図16は、図11～15のカテーテルを用い

る、本発明の方法の実施工程を例示する。

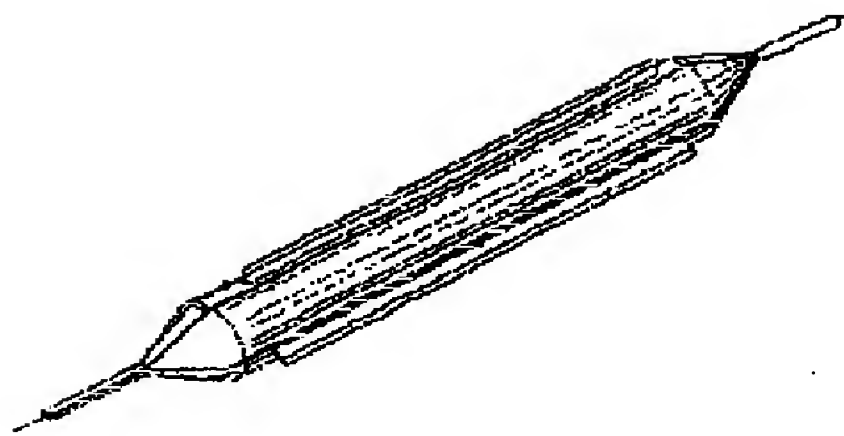
【図17】図17は、図11～15のカテーテルを用いる、本発明の方法の実施工程を例示する。

【図18】図18は、図11～15のカテーテルを用いる、本発明の方法の実施工程を例示する。

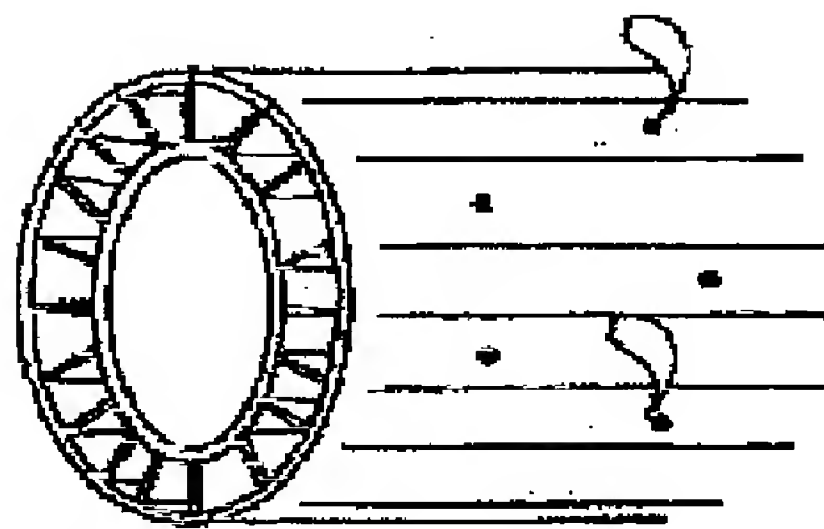
【図19】図19は、図11～15のカテーテルを用いる、本発明の方法の実施工程を例示する。

【図20】図20は、図11～15のカテーテルを用いる、本発明の方法の実施工程を例示する。

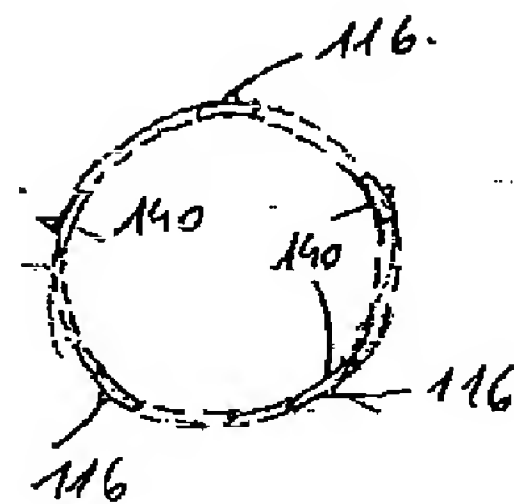
【図1】



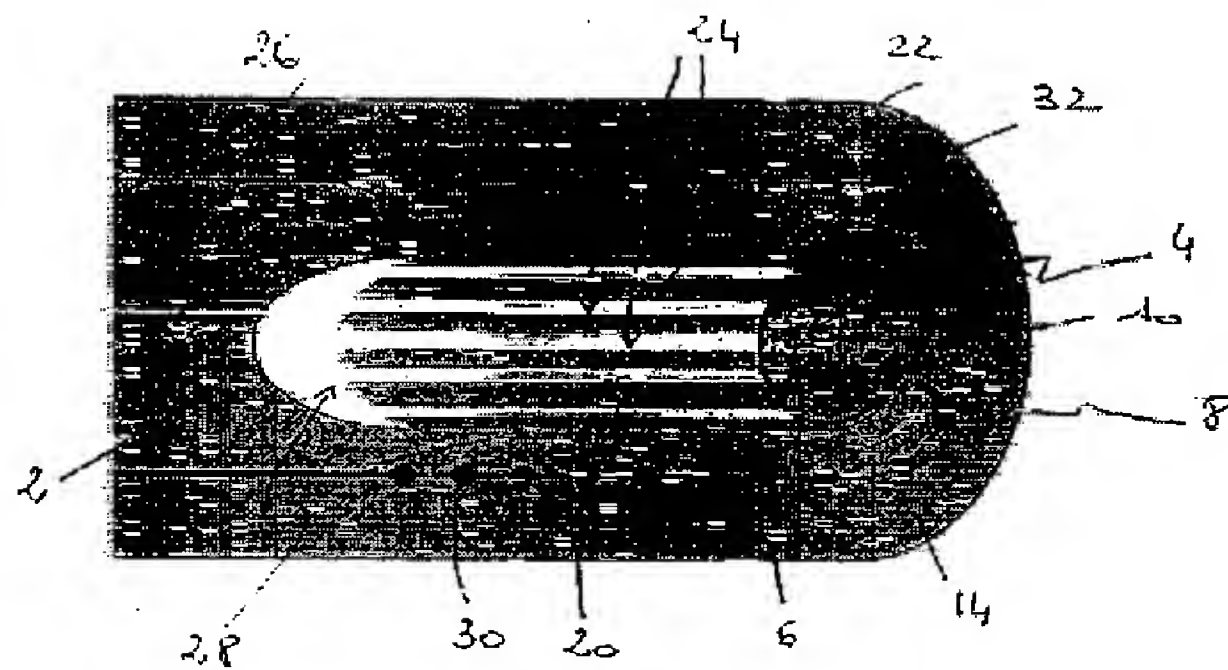
【図2】



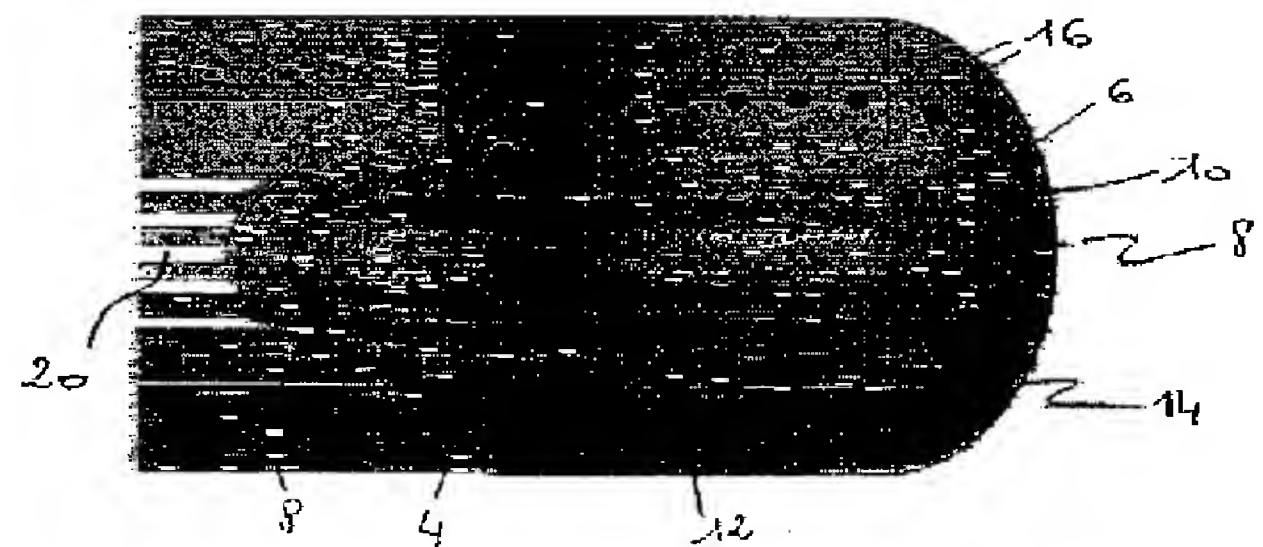
【図15】



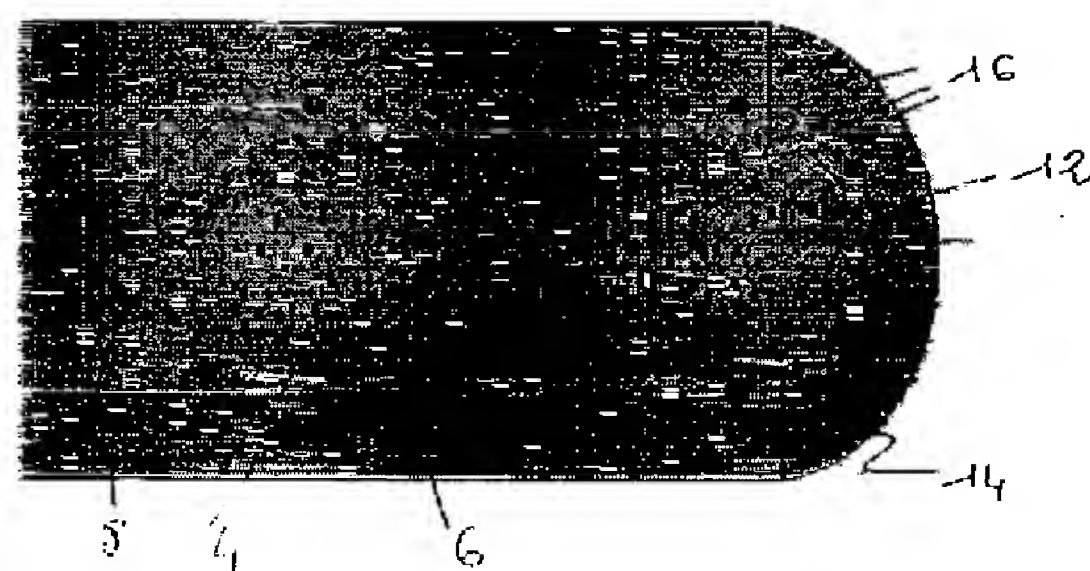
【図3】



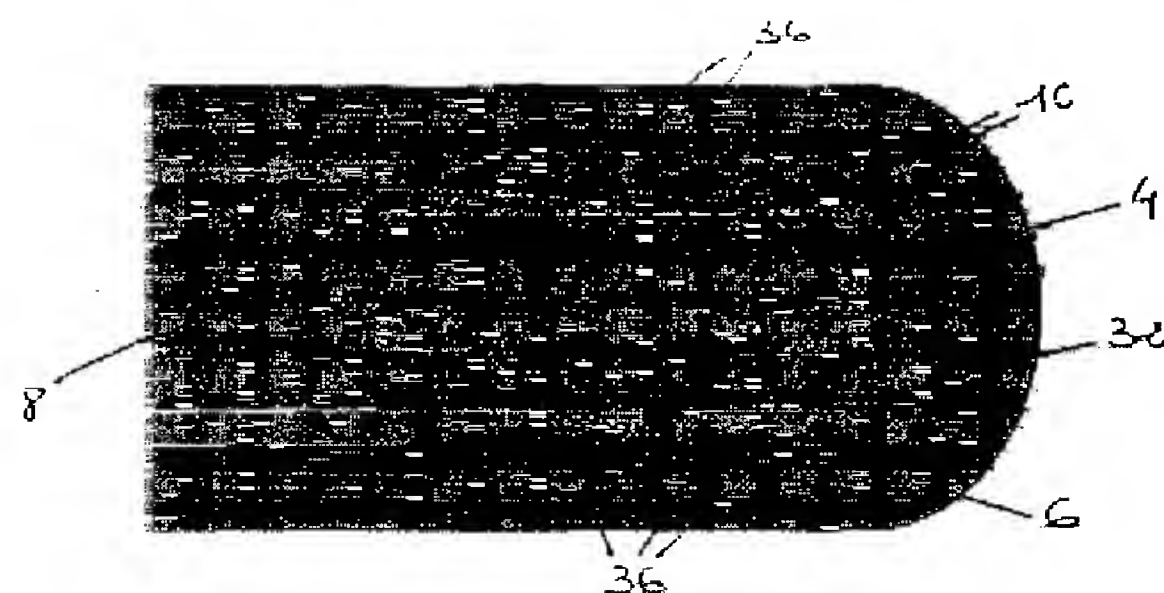
【図4】



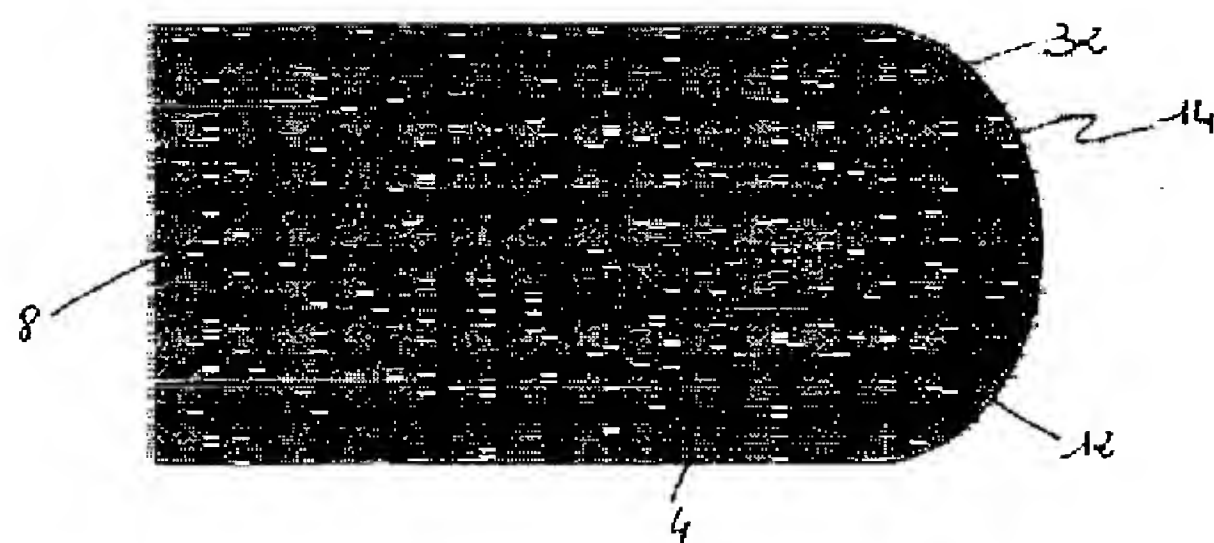
【図5】



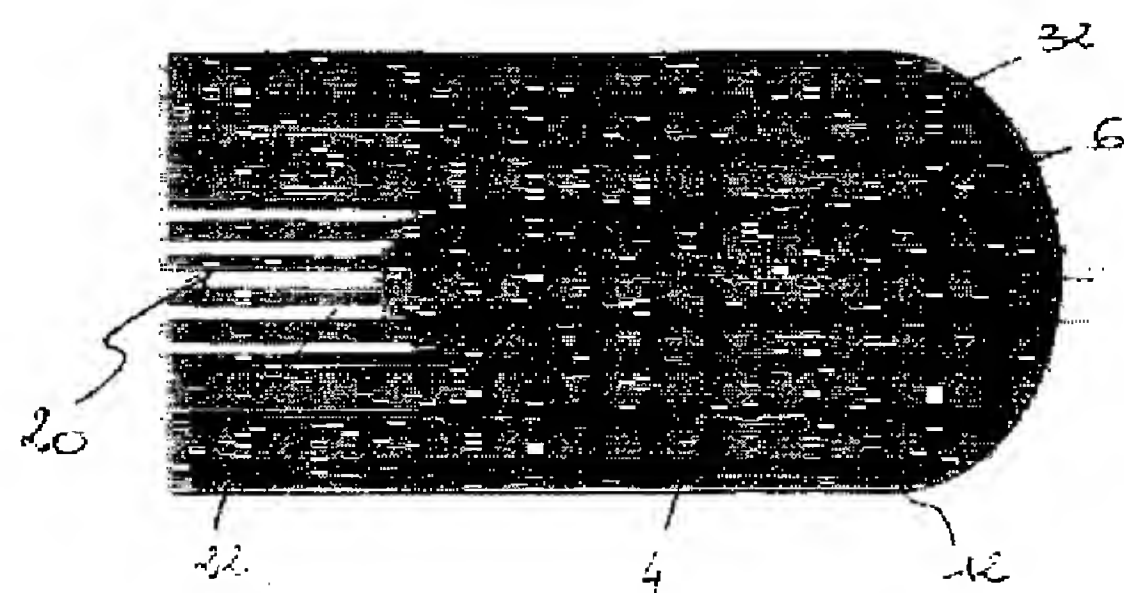
【図6】



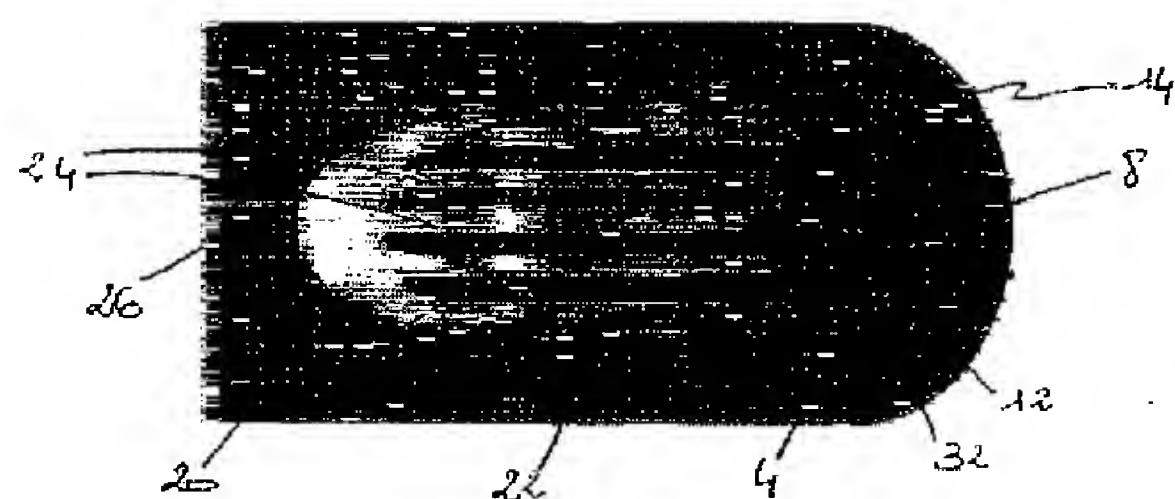
【图7】



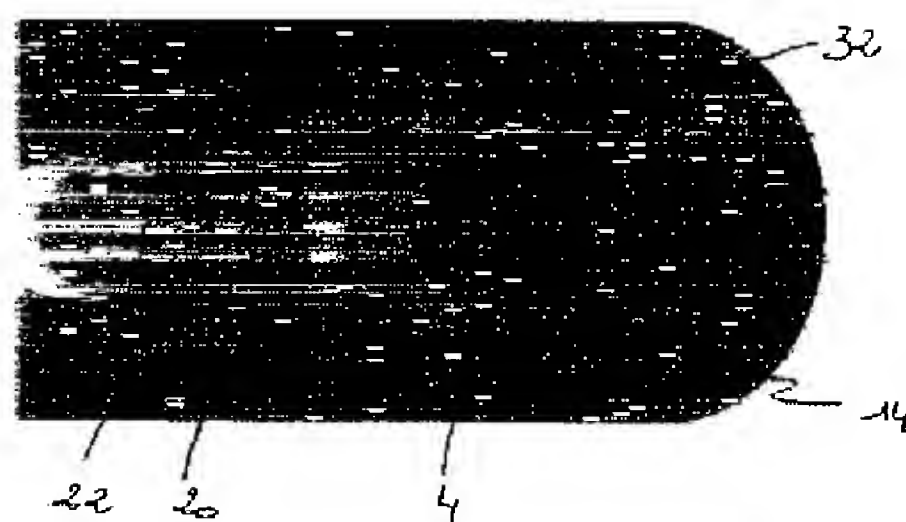
【图8】



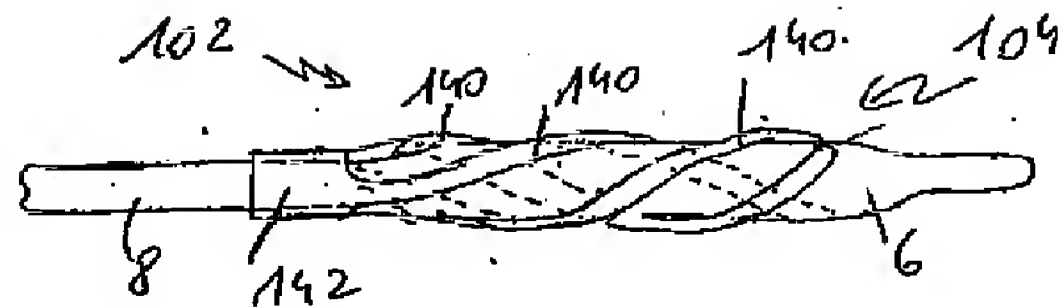
【图9】



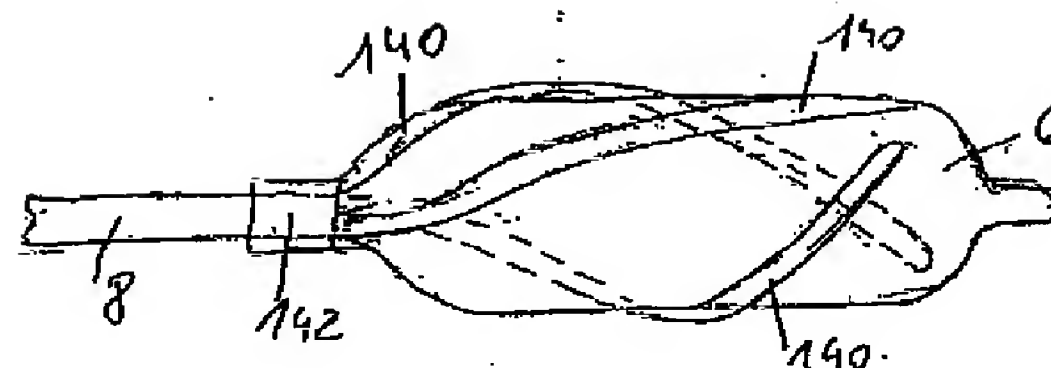
【图10】



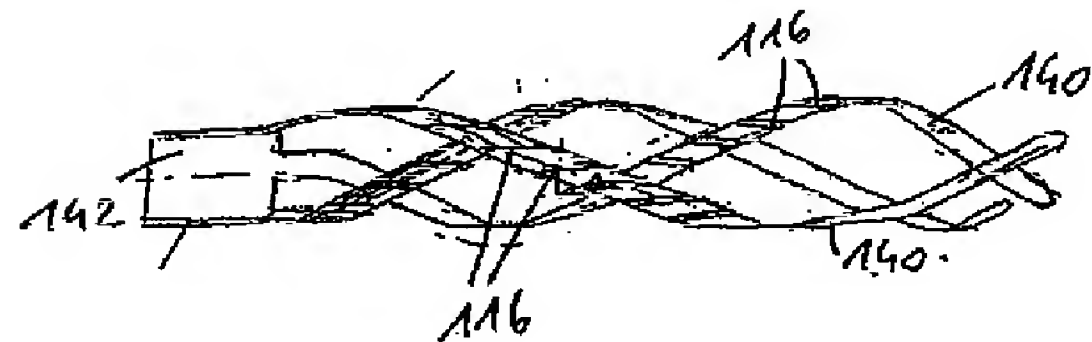
【图11】



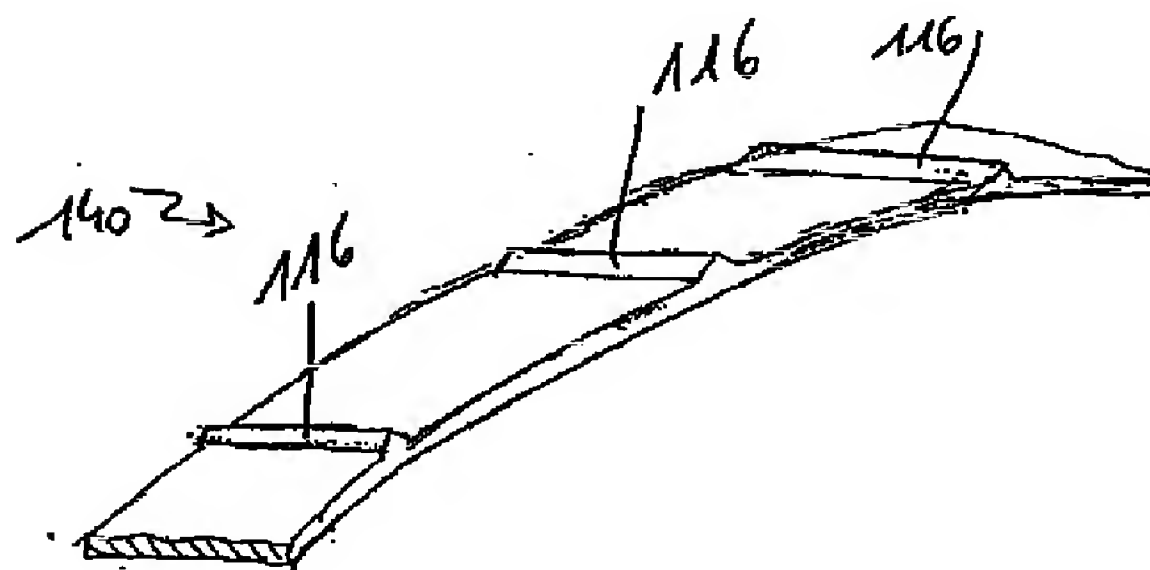
【图12】



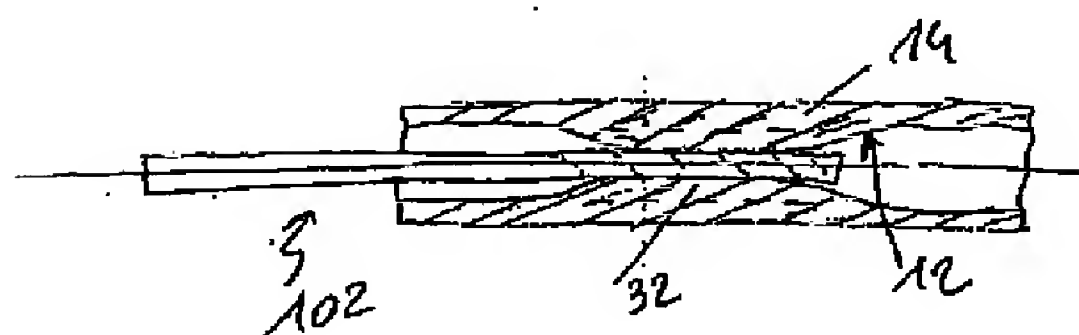
【图13】



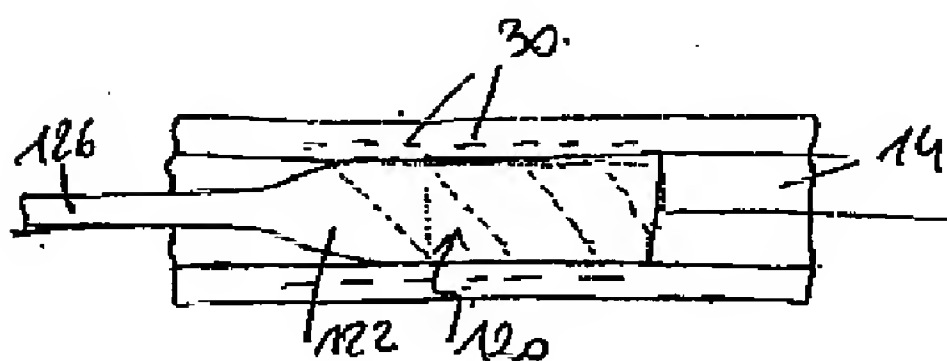
【图14】



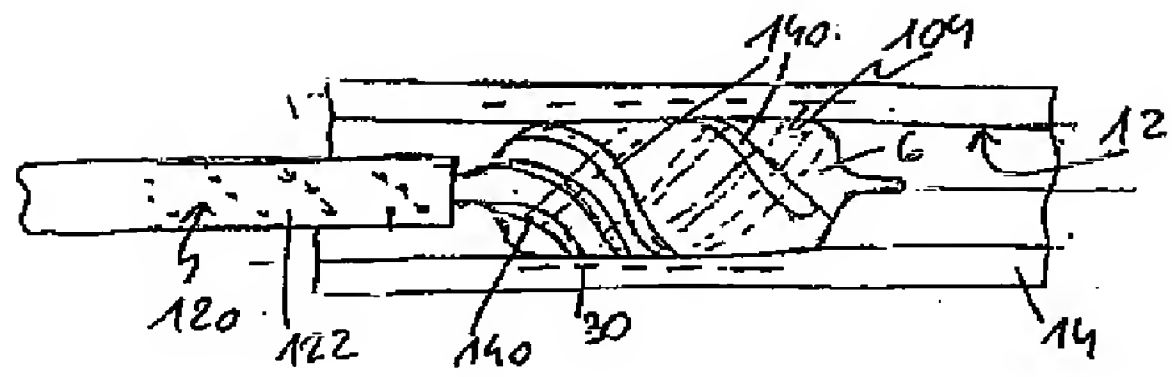
【图16】



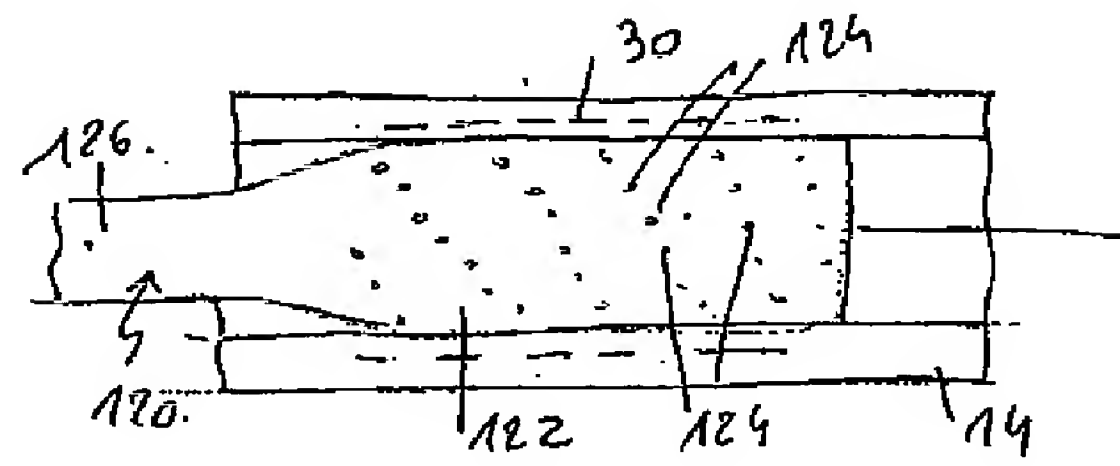
【图17】



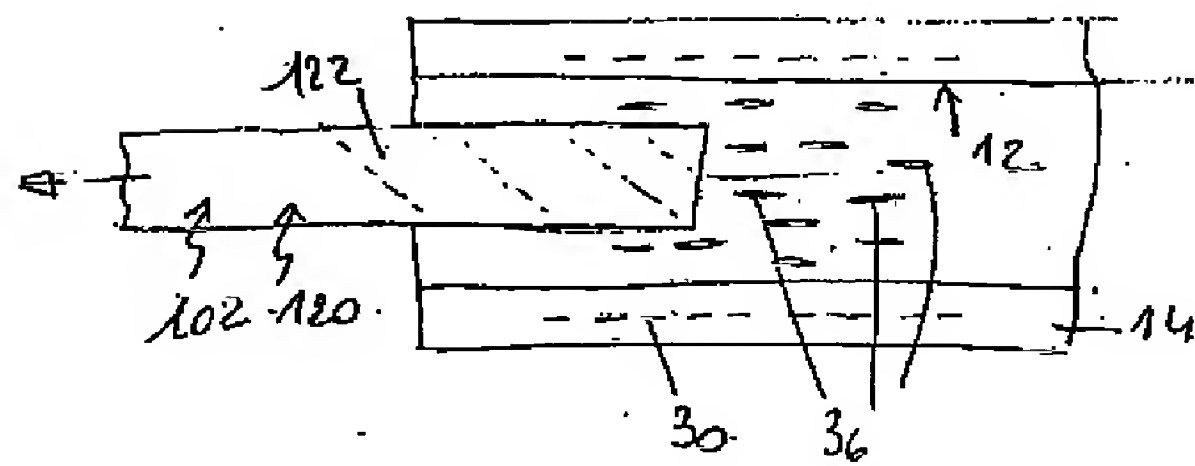
【図18】



【図19】



【図20】



フロントページの続き

(72)発明者 リオネル フォンタオ
フランス国、74100 アンヌマッス、リュ
デュ ラネクスイオン 5
(72)発明者 ヴァレリイ カランダ
フランス国、67000 ストラスブール、リ
ュデュ バイイ 6

Fターム(参考) 4C167 AA02 AA05 AA06 AA71 BB02
BB08 BB10 BB12 BB13 BB28
BB31 BB40 CC09 DD01 GG03
GG05 GG06 GG07 GG09 GG16
GG22 GG23 GG26 HH08

【 外国語明細書 】

1. Title of Invention

DEVICE FOR ADMINISTERING A COMPOSITION
IN A DUCT OF A HUMAN OR ANIMAL BODY

2. Claims

1. Device (2; 102) for administering a composition in a wall of a duct (14) of a human or animal body, characterized in that it comprises means (4; 104) able to enter an inner surface (12) of the duct wall to make blind openings (36) in a thickness of the wall, and dispensing means (20; 120) to place the composition in contact with the openings.

2. Device according to claim 1, characterized in that the entry means (4; 104) comprise cutting parts (116) or perforating parts (16).

3. Device according to either of claims 1 to 2, characterized in that the entry means (4; 104) are radially expandable relative to an axial direction of the device.

4. Device according to any of claims 1 to 3, characterized in that the entry means (4; 104) are associated with an inflatable chamber (6; 106).

5. Device according to claims 2 and 4, characterized in that the cutting or perforating means (16) are carried by a wall of the inflatable chamber (6).

6. Device according to claim 2, characterized in that the entry means comprise arms (140) carrying the cutting or perforating parts (116).

7. Device according to claim 6, characterized in that the arms (140) are associated with a tube on which an inflatable chamber (8) is mounted.

8. Device according to any of claims 1 to 7, characterized in that the dispenser means (120) are radially extensible relative to an axial direction of the device.

9. Device according to any of claims 1 to 8, characterized in that the dispenser means (20) have channels (24) able to receive the composition, the channels being open in a direction opposite to an axis of the device or closed by a wall containing openings.

10. Device according to any of claims 1 to 9, characterized in that the dispenser means (20; 120) comprise a wall having outer openings (124).

11. Device according to any of claims 1 to 10, characterized in that the dispenser means (20; 120) are able to surround the entry means (4; 104).

12. Device according to any of claims 1 to 11, characterized in that the dispenser means (20; 120) are able to slide in relation to the entry means (4 ; 104) along an axial direction of the device.

13. Device according to any of claims 1 to 12, characterized in that the balloon (4; 104) expands the dispenser means (20; 120) radial fashion.

14. Device according to any of claims 1 to 13, characterized in that it is intended to administer a composition in the wall of a blood vessel such as an

artery (14), in particular an artery carrying a stent (30).

15. Device according to any of claims 1 to 14, characterized in that it is a catheter.

16. Device (2; 102) for administering a composition in a wall of a duct (14) of a human or animal body, characterized in that it comprises means (4; 104) able to enter an inner surface of the duct wall to make blind openings (36) in the thickness of the wall, these means carrying cutting parts (116) or perforating parts (16) and being expandable radially relative to an axis of the device, the device comprising dispenser means (20; 120) to place the composition in contact with the openings, the dispenser means being radially expandable and able to surround the entry means (4; 104).

3. Detailed Description of Invention

The invention concerns a device and method for use in the administration of a composition in a duct wall of a human or animal body, especially for the treatment or prevention of atherosclerosis, in particular to combat restenosis subsequent to the implantation of a stent in a blood vessel, an artery in particular.

Atherosclerosis (Ross, 1999, Am. Heart. J. 138, 419-20) is a disease of the arteries characterized by invasion of the intima by several cell populations (smooth muscle cells forming the wall of the vessel and inflammatory cells) and build-up of collagen substances and calcium leading to increasing stiffness of the vascular wall and narrowing of the artery lumen. One of the most serious consequences of the blocking of the vessels, also called stenosis, affects the coronary arteries whose role is to irrigate the heart. Called coronary deficiency this disorder causes myocardial ischaemia whose most frequently associated syndrome is myocardial infarction (Roberts, 1998, Am. J. Cardiol. 82, 41T-44T).

Two forms of treatment for atherosclerosis-induced stenosis are currently available to patients.

The first type of treatment, called coronary bypass, is chosen when arterial stenosis is major and multiple (Eagle et al., 1999, J. Am. Coll. Cardiol. 34, 1262-347). It is surgical treatment which aims at restoring blood flow to the myocardium by by-passing the blocked coronary artery. To achieve this, a section of mammary artery or saphenous vein is grafted to above and below the stenosed part. This heavy procedure requiring the opening of the chest cavity is only performed in a limited number of cases when the second form of surgical treatment proves inapplicable.

The second approach, called percutaneous transluminal coronary angioplasty consists, during a first step, of inserting a catheter inside the coronary artery at the site of blockage, one end of the catheter being fitted with a balloon. The second step in the procedure is to inflate the balloon *in situ* so as to compress the atheromatous plaque against the vessel wall restoring sufficient coronary opening to allow satisfactory myocardial irrigation (Cishek and Cershony, 1996, Am. Heart. J. 131, 1012-7). This second technique is the one most frequently used in patients suffering from coronary deficiency. It accounts for 50 000 surgical operations in France per year and 500 000 per year in the United States. However the trauma suffered by the atheromatous artery during dilatation of the balloon, in 30 % of cases, leads to the onset of a new lesion, called restenosis at the site of dilatation (Hong et al., 1997, Curr Probl Cardiol, 22, 1-36). This

restenosis characterized by further narrowing of the artery is in fact due to the onset of two successive phenomena. Firstly arterial remodelling occurs which is a constriction of the vessel in response to the dilatation phenomenon and occurs in acute manner during the hours following after the procedure (Pasterkamp et al., 2000, Cardiovasc. Res. 45, 843-52). Secondly restenosis may be caused by excessive scar healing characterized by a proliferation of smooth muscle cells (SMC) and abundant synthesis of extracellular matrix (ECM) leading to symptomatic re-obstruction of the treated coronary artery in the months following after the angioplasty (Schwartz et al., 1996, Int. J. Cardiol. 53, 71-80).

This remodelling phenomenon can be overcome by use of the « stenting » technique performed after angioplasty which consists of inserting a reinforcement, generally a metal mesh tube called a stent. The stent fits to the contour of the vessel wall imparting artificial mechanical rigidity to the artery, which prevents the occurrence of the acute constriction phase and provides a wider arterial diameter. Within a few years this procedure has been given general use and is henceforth standard procedure in cardiology surgery (Goy and Eeckhout, 1998, Lancet 351, 1943-9).

However, although this technique has brought a notable improvement in the short-term prognosis of patients treated by angioplasty, recurrent blockage or restenosis still occurs in 30 to 50 % of patients within six months after the implantation of the stent.

It is nonetheless important to note that in such cases the arterial narrowing at the site of the stent is solely related to cell proliferation and does not involve the phenomenon of arterial remodelling. In this case the term intra-stent restenosis is used which is currently treated by re-dilatation of the obstructed area by means of repeat angioplasty. Unfortunately, this treatment leads to more frequent and more rapid re-restenosis of the dilated lesion. (Bossi et al., 2000, J. Am. Coll. Cardiol. 35, 1569-76).

The high incidence of the phenomenon of restenosis in patients treated by angioplasty and/or stent implantation raises a veritable public health problem responsible for an estimated cost of 2 billion dollars per year in the United States. To date, no effective pharmacological treatment is available for the prevention of restenosis whether related to angioplasty and/or stent implantation.

Brachytherapy based on positioning a catheter fitted with a radioactive source at the site of arterial narrowing can overcome cell hyperplasia (Waksman et al., 2000, Circulation 101, 2165-71). However, this procedure which leaves the wall unhealed, leads to late thrombosis and is accompanied by cell proliferation at the margins of the irradiated vascular segment (Waksman, 1999, Circulation 100, 780-2). At the current time, it does not offer satisfactory treatment.

Another approach currently being evaluated concerns the development of gene therapy. Gene therapy can be fairly broadly defined as the transfer of genetic information of interest to a cell or host body.

Most gene therapy strategies use transfer vectors to convey this information to and into the cell target. Numerous transfer vectors, whether viral, synthetic or plasmid, have been developed in recent years and have been the subject of numerous publications accessible to persons skilled in the art (see for example Robbins et al., 1988, Tibtech, 16, 34-40 and Rolland, 1998, Therapeutic Drug Carrier systems, 15, 143-198).

Moreover, extensive experimental data is available concerning the transfer of such vectors containing genetic information of interest, genes in particular, into arterial cells. By way of example, adenoviral vectors may be cited which make it possible to consider a gene approach for the prevention and/or treatment of restenosis. For example the transfer of genes encoding inhibitors of the migration and proliferation of smooth muscle cells of the arterial wall appears to open up a promising path for treatment (Kibbe et al., 2000, Circ. Res. 86, 829-33 ; Macejak et al., 1999, J. Virol. 73, 7745-51 ; Claudio et al., 1999, Circ. Res. 85, 1032-9 ; Perlman et al., 1999, Gene Ther. 6, 758-63). However, several problems remain to be solved before intravascular gene therapy becomes part of clinical practice, especially problems related to the efficacy of vector transfer into the arteries.

Indeed, the transfer of vectors to the normal or atheromatous vascular wall, in particular to its constituent cells, remains limited in efficacy. The elastic laminae which impart plasticity to the arteries form a barrier hindering the deep penetration of the transfer vectors, and the presence of calcified

atheromatous plaque in patients further reduces the efficacy of this transfer (Maillard et al., 1998, Gene Ther. 5, 1023-30 ; Rekhter et al., 1998, Circ. Res. 82, 1243-1252). Similarly, the restenotic tissue formed for the most part of smooth muscle cells and inflammatory cells contains an abundant extracellular matrix which forms a barrier considerably reducing the transfer of the vectors to and into the target cells.

In addition, the intra-coronary administration of transfer vectors is made difficult by the heart's oxygenating function carried out by these arteries. Reported experiments in gene therapy conducted on the carotid or femoral arteries of rats or rabbits require the obstruction of blood flow in order to contact the composition containing said transfer vector with the vascular wall for sufficient time to produce maximum administration efficacy and hence transfer of the vector to the cells. This approach is not compatible with the function of the coronary arteries for it is impossible to obstruct the flow in these vessels for a long time without causing a serious cardiac disorder due to insufficient oxygenation. Consequently, the contact time between the coronary arterial cells and the composition containing the transfer vector must necessarily be very short which often leads to low vector transfer efficacy to and into the target cells of the treated vessel wall.

In this context, one purpose of the invention is to provide a method and device with which it is possible to administer a composition quickly and efficiently in the wall of a duct of a human or animal

body, even if a fluid may circulate within this duct. More particularly, one purpose of the invention is to provide the possibility of administering transfer vectors, or compositions containing the same, quickly and as efficiently as possible to target cells located in particular in the thickness of the wall of said duct. More especially, this efficient administration of said vector or said composition leads to efficient transfer of said vector to or/and into said cells.

To achieve this purpose, the invention firstly concerns a method for administering a composition in a wall of a human or animal duct, characterized in that it comprises the steps consisting of:

- entering an inner surface of the duct wall to make blind openings in a thickness of the wall; and
- placing the composition in contact with the openings made in the wall.

The method may be conducted using two separate devices (example 1) each one used to carry out either one of these steps, or using a single device combining the two properties (examples 2 and 3), that is to say a single device to carry out the two above-mentioned steps.

According to one particular embodiment, the invention concerns such a method for the treatment or prevention of restenosis or re-restenosis, and more particularly when it occurs at the site of the stent. In one particular case of the invention, a said stent has been placed in said human or animal duct after treatment of said duct by angioplasty. According to one particular embodiment, said composition preferably

contains at least one transfer vector. According to another embodiment of the invention, said composition contains a drug able to treat or prevent said restenosis or said re-restenosis.

Therefore, by means of the openings in the thickness of the wall, the composition is placed in direct contact with the wall cells, and more particularly with the cells which are located in the space between the neointima and the elastic lamina. The administration of this composition, or of the compounds contained in said composition, is therefore effective, even if the contact time is short, for example if a fluid is circulating within the duct.

In the particular case of administration using the transfer vector means of the invention, or of a composition containing said vector, to combat restenosis or re-restenosis of an artery, it was experimentally found that the accessibility of the vectors to the wall cells and their transfer into the cells was more generalized and extended deeper into the thickness of this wall, making it possible to envisage, over the longer term, more efficient prevention of restenosis or re-restenosis.

Under the present invention, by « to enter » is meant to indicate that cuts and/or perforations and/or erosions are made in the thickness of the duct wall to make openings. « To cut », « to shear », « to slice », «to incise » or « to section » and « to pierce » « to punch » or «to bore » or « to erode » or « to fray » are synonyms of « enter » within the scope of the present invention. The « openings » in the meaning of

the invention are called « blind » since they are not perforated end to end in the duct wall. These openings have different appearances with no particular limitation as to their section or orientation. Therefore said openings may have the appearance of a cut of variable width (for example 0.5 to 10 mm, preferably 2.5 to 5 mm) as may be obtained for example with a blade, razor or knife. Such openings may also have the appearance of a hole, a pinprick of variable diameter (for example from 0.05 to 1 mm) as may be obtained for example with a sharp tip, punch, trocar. Said openings may also have the appearance of thinning or of a rubbed surface such as may be obtained with a scraper, a rough surface, abrasive, for example. Said openings may also have a diffuse, necrosed appearance as may be obtained for example through the action of a chemical compound, appropriate localized radiation. The openings obtained with the invention may be made longitudinally or transversely relative to the axis of the duct; also they may be invariably made along a radial or oblique axis relative to the thickness of said duct.

The parts of the device according to the invention used to obtain said openings may be made of different materials such as for example a metal or an alloy, e.g. a cobalt, nickel and/or titanium based alloy, some stainless steels ; a polymer containing polypropylene for example, PEEK, HDPE (high density polyethylene), polysulfone, acetyl, PTFE, PEP, polycarbonate urethane, polyurethane, silicon, PTFE,

ePTFE or polyolefin. They may also be made of a biologically acceptable material.

The method of the invention may also have any one of the following characteristics:

- the inner surface is entered by making incisions in the wall;
- the incisions are made in a radial direction relative to a longitudinal direction of the duct;
- prior to the step consisting of entering the inner surface, the area to be entered is dilated;
- the openings are placed in contact with the composition by causing the composition to circulate in channels of which one surface is formed by the inner surface of the duct;
- the openings are placed in contact with the composition by causing the composition to circulate in the channels of which one surface is formed by a wall having outer openings ;
- the duct is a blood vessel, an artery for example;
- the vessel is partially obstructed;
- the vessel is fitted with a stent;
- the composition is intended to implement treatment by gene therapy;

Finally, according to the invention a method is provided to administer a composition in a wall of a duct in a human or animal body, characterized in that it comprises the steps consisting of:

- inserting the device of the invention in the duct ;
- radically extending the cutting or perforation parts to enter the inner surface of the wall by making blind openings in the thickness of the wall;
- arranging dispenser means;
- radially extending the dispenser means; and
- placing the composition in contact with the openings.

The invention also concerns a device for administering a composition in a wall of a duct of a human or animal body, the device comprising means able to enter an inner surface of the wall of the duct to make blind openings in a thickness of the wall, and comprising dispenser means to place the composition in contact with the openings.

In addition, the device may offer at least one of the following characteristics:

- the entry means comprise cutting or perforating parts;
- the entry means are extensible in radial direction relative to an axial direction of the device;
- the entry means are associated with an inflatable chamber;
- the entry means are carried by a wall of the inflatable chamber;
- the entry means are associated with a tube on which a inflatable chamber is mounted ;
- the entry means are cutting or perforating parts ;

- the cutting or perforating means are carried by the tube in which the inflatable chamber is mounted,
- the entry means comprise arms carrying the cutting or perforating parts;
- the arms surround the inflatable chamber;
- the dispenser means are radially extensible relative to an axial direction of the device;
- the dispenser means have channels able to receive the composition, the channels being open in opposite direction to an axis of the device;
- the dispenser means comprise a wall provided with outer openings;
- the dispenser means are able to surround the entry means;
- the dispenser means are able to slide relative to the entry means in an axial direction of the device;
- the inflatable chamber is able to extend the dispenser means radially;
- the device is intended to administer a composition in the wall of a blood vessel such as an artery, in particular an artery fitted with a stent;
- it is a catheter.

In addition, the invention provides for a device for administering a composition in a wall of a human or animal duct, the device comprising means able to enter an inner surface of the wall of the duct to make blind openings in the thickness of this wall, these means carrying cutting or perforating parts and being radially extensible relative to an axis of the device, the device comprising dispenser means to place the composition in contact with the openings, the dispenser

means being extensible radially and able to surround the entry means. The entry means of the invention are such that they can be used to make blind openings in a thickness of the wall as described previously.

The method and device of the invention concern the *in vivo* administration of compositions, pharmaceutical compositions in particular.

According to one preferred embodiment, these compositions are intended for the implementation of gene therapy treatment. In this case, said composition contains at least one genetic data item of interest, preferably associated with a transfer vector which is intended to enable or facilitate the transfer of this information to and/or into the target cells. Said genetic data item of interest consists of, or is included in, a nucleic acid sequence.

By « nucleic acid » or "nucleic acid sequence" is meant a DNA and/or RNA fragment, double strand or single strand, linear or circular, natural isolated or synthesized, designating a precise chain sequence of nucleotides, whether modified or not, making it possible to define a fragment or a region of a nucleic acid with no limitation as to size. According to one preferred embodiment, this nucleic acid is chosen from the group consisting of a cDNA ; a genomic DNA ; plasmid DNA ; a messenger RNA ; an antisense RNA ; a ribozyme ; a transfer RNA ; a ribosomal RNA ; or a DNA coding for such RNAs. In best preferred manner, said nucleic acid codes for a polypeptide ; in this case the term gene is used.

A « transfer vector » according to the invention is intended to enable or facilitate the transfer of said genetic information or/and of said nucleic acid to or/and into the target cells. It may for example be a plasmid free of any compound facilitating its insertion into the cells but comprising said genetic information; a said plasmid or a said nucleic acid containing said genetic information associated with at least one polypeptide, in particular a polypeptide of viral origin, and more particularly of adenoviral or retroviral origin, preferably a said nucleic acid incorporated in an infectious viral particle (in one preferred case said nucleic acid consists of a viral genome that is optionally modified as proposed below and recombined in the sense that it contains said genetic information of interest), or a synthetic polypeptide ; a nucleic acid associated with a ligand.

In preferred manner according to the present invention, « transfer vector » designates a recombinant vector of plasmid or viral origin. The choice of plasmids which may be used within the scope of this invention is vast. They may be cloning and/or expression vectors. In general, they are known to persons skilled in the art and many of them are commercially available, but it is also possible to build or modify them using genetic engineering techniques. As examples mention may be made of plasmids derived from pBR322 (Gibco BRL), pUC (Gibco BRL), pBluescript (Stratagène), pREP4, pCEP4 (Invitrogene) or further p Poly (Lathe et al., 1987, Gene 57, 193-201). Preferably, a plasmid used under the present invention

contains a replication origin ensuring initiation of replication in a producer cell and/or host cell (for example, the ColE1 origin will be chosen for a plasmid intended to be produced in *E. coli* and the oriP/EBNA1 system if it is desired to be self-replicating in a host mammalian cell (Lupton et Levine, 1985, Mol. Cell. Biol. 5, 2533-2542 ; Yates et al., Nature 313, 812-815). It may also contain a selection gene with which to select or identify the transfected cells (for example complementation of an auxotrophy mutation, a gene encoding resistance to an antibiotic). Evidently, it may comprise additional elements improving its maintaining and/or stability within a given cell (cer sequence which promotes maintaining in plasmid monomer form (Summers and Sherratt, 1984, Cell 36, 1097-1103), integration sequences in the cell genome.

In the case of a viral vector, it is possible to consider a vector derived from a poxvirus (virus of the vaccine for example, in particular MVA, canaripox), from an adenovirus, a retrovirus, a herpes virus, an alphavirus (for example virus of the Togavirus family, especially Semliki Forest virus), a foamy virus or from a virus associated with the adenovirus. Preferably recourse is made to a non-replicating and non-integrating vector. In this respect, the adenoviral vectors are particularly suitable for the implementation of the present invention. However, it should be noted that for the application of the present invention the type of vector is of little importance.

Retroviruses have the property of infecting and majority integrating into the dividing cells, and in

this respect they are particularly suitable for the application which aims at acting on the phenomenon of restenosis. One recombinant retrovirus which may be used within the scope of the invention generally comprises the LTR sequences, an encapsulation region and the nucleotide sequence of the invention placed under the control of the retroviral LTR or an internal promoter such as those described below. It may be derived from a retrovirus of any origin (murine, primate, feline, human, etc.) and in particular from MoMuLV (Moloney murine leukemia virus), MVS (Murine sarcoma virus) ou Friend murine retrovirus (Fb29). It is propagated in an encapsulation line able to provide *en trans* supply of the viral polypeptides gag, pol and/or env required for forming a viral particle. Such lines are described in the literature (PA317, Psi CRIP GP + Am-12 etc...). The retroviral vector of the invention may comprise modifications in particular at the LTRs (replacement of the promoter region by an eukaryote promoter) or of the encapsulation region (replacement by a heterologous encapsulation region, for example of type VL30) (see French applications FR 94 08300 and FR 97 05203).

It is also possible to have recourse to a defective adenoviral vector for replication, that is to say devoid of all or part of at least one region essential for replication chosen from among the regions E1, E2, E4 and/or L1-L5. Deletion of the E1 region is preferred. But it may be combined with other modification(s) / deletion(s) in particular affecting all or part of the regions E2, E4 and/or L1-L5, insofar

as the essential defective functions are complemented *en trans* by means of a complementation line and/or an auxiliary virus in order to ensure the production of the viral particles of interest. In this respect, recourse may be made to vectors of the prior art, such as for example those described in international applications WO 94/28152 and WO 97/04119. By way of illustration, the deletion of the majority part of the E1 region and of the E4 transcription unit is particularly advantageous. For the purpose of increasing cloning capacity, the adenoviral vector may also be deprived of all or part of the non-essential E3 region. According to another alternative, a minimal adenoviral vector may be used which only withholds the sequences essential for encapsulation, namely the 5' and 3' ITRs (Inverted Terminal Repeat) and the encapsulation region. Moreover, the origin of the adenoviral vector of the invention may be varied both in respect of species and of serotype. It may be derived from the genome of an adenovirus of human or animal origin (for example canine, avian, bovine, murine, ovine, porcine, simian) or from a hybrid comprising fragments of the adenoviral genome of at least two different origins. Particular mention may be made of the adenoviruses CAV-1 or CAV-2 of canine origin, DAV of avian origin or even type 3 Bad of bovine origin (Zakharchuk et al., Arch. Virol., 1993, 123: 171-176 ; Spibey et Cavanagh, J. Gen. Virol., 1989, 70: 165-172 ; Jouvenne et al., Gene, 1987, 60: 21-28 ; Mittal et al., J. Gen. Virol., 1995, 76: 93-102). However, preference is given to an adenoviral vector of

human origin preferably derived from an adenovirus of C serotype , in particular type 2 or 5. One adenoviral vector of the invention may be generated *in vitro* in *Escherichia coli* (*E. coli*) by ligation or homologous recombination (see for example WO 96/17070) or by recombination in a complementation line. The different adenoviral vectors and their preparation techniques are known (see for example Graham and Prevec, 1991, in *Methods in Molecular Biology*, vol 7, p 109-128 ; Ed : E.J. Murey, The Human Press Inc).

It is also possible for replication to have recourse to a replicating or conditionally defective viral vector. Such vectors are well known to persons skilled in the art and are abundantly described in the literature.

If a non-viral vector is concerned, it will more specifically relate to the case in which a plasmid vector such as presented above is associated with a compound or a combination of several compounds facilitating its transfer to inside the cells. With such compounds it is possible in particular to improve transfection efficacy and/or the stability of a vector, especially a vector of plasmid origin, and/or the protection of said vector *in vivo* against the immunity system of the host body (Rolland A, *Critical reviews in Therapeutic Drug Carrier System*, 15, (1998), 143-198). These substances associate themselves with the nucleic acids by electrostatic, hydrophobic, cationic, covalent or preferably non-covalent interaction. Such substances are widely documented in the literature accessible to persons skilled in the art (see for example Felgner et

al., 1987, Proc. West. Pharmacol. Soc. 32, 115-121 ; Hodgson and Solaiman, 1996, Nature Biotechnology 14, 339-342 ; Remy et al., 1994, Bioconjugate Chemistry 5, 647-654). By way of non-restrictive illustration, they may be cationic polymers, cationic lipids, but they may also be liposomes, nuclear or viral proteins or even neutral lipids. These substances may be used alone or in combination. Examples of such compounds, and of the methods which may be used to measure their capacity for improving transfection efficacy and/or the stability of a given vector, are given in particular in patent applications WO 98/08489, WO 98/17693, WO 98/34910, WO 98/37916, WO 98/53853, EP 890362 or WO 99/05183. They may in particular be lipid substances such as DOTMA (Felgner et al., 1987, PNAS, 84, 7413-7417), DOGS or Transfectam™ (Behr et al., 1989, PNAS, 86, 6982-6986), DMRIE or DORIE (Felgner et al., 1993, Methods, 5, 67-75), DC-CHOL (Gao et Huang, 1991, BBRC, 179, 280-285), DOTAP™ (McLachlan et al., 1995, Gene Therapy, 2, 674-622) or Lipofectamine™. The compound may also be a cationic polymer such as polyamidoamine for example (Haensler and Szoka, Bioconjugate Chem. 4 (1993), 372-379), a "dendrimer" polymer (WO 95/24221), an imine polyethylene or imine polypropylene (WO 96/02655), chitosan, a poly(aminoacide) such as polylysine (US-5,595,897 or FR- 2 719 316); a polyquaternary compound; protamine; polyimines; imine polyethylene or imine polypropylene (WO 96/02655); polyvinylamines; DEAE substituted polycationic polymers, such as the pullulanes, celluloses; polyvinylpyridine; polymethacrylates; polyacrylates; polyoxethanes;

polythiodiethylaminomethylethylene (P(TDAE)); poly-histidine; polyornithine; poly-p-aminostyrene; polyoxethanes; co-polymethacrylates (for example HPMA copolymers; N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide); the compounds described in US-A-3 910 862, DEAE polyvinylpyrrolidone complexes with methacrylate, dextran, acrylamide, polyimines, albumine, 1-dimethylaminomethylmethacrylate and the ammonium chloride of polyvinylpyrrolidone methylacrylamino propyltrimethyl; the polyamidoamines; telomeric compounds (patent application EP 98401471.2). Nevertheless this list is not exhaustive and other known cationic polymers may be used to obtain the nucleic acid complexes of the invention. In addition, these lipids and cationic polymers may be fluorinated (see for example WO 98/34910). In one advantageous case, such non-viral vectors also contain an adjuvant for example a neutral, zwitterionic or negatively charged lipid. These neutral, zwitterionic or negatively charged lipids may for example be chosen from the group comprising natural phospholipids of animal or plant origin, such as phosphatidylcholine, phosphocholine, phosphatidylethanolamine, sphingomyeline, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, ceramide or cerebroside and their analogues; the synthetic phospholipids which generally contain, but not exclusively, two identical fatty acid chains such as dimyristoylphosphatidylcholine, dioleoylphosphatidylcholine, dipalmitoylphosphatidylcholine, distearoylphosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine (PE) and phosphatidylglycerol, and their analogues; phosphatidylcholine, cardiolipine,

phosphatidylethanolamine, mono-, di- or tri-acylglycerol, and alpha-tocopherol and their analogues; phosphatidylglycerol, phosphatidic acid or the analogue of a similar phospholipid; cholesterol, the glycolipids, fatty acids, sphingolipids, prostaglandines, gangliosides, niosomes, or any other natural or synthetic amphiphile.

According to one preferred case, said genetic information of interest comprises or consists of a « nucleic acid containing a sequence coding for a polypeptide of interest » by which it is meant to indicate that said nucleic acid comprises a gene coding for a polypeptide of interest, and expression elements of said gene. The term « polypeptide » is meant to be construed without any restriction in respect of size or extent of glycosylation.

Should the nucleic acid contain a sequence coding for a polypeptide of interest, it must be specified that said nucleic acid also comprises the elements needed to ensure the expression of said sequence after transfer to a target cell, in particular promoter sequences and/or regulation sequences effective in said cell, and possibly the sequences required to allow the excretion or expression of the said polypeptide on the surface of the target cells. The elements needed for expression are formed of all the elements enabling the transcription of the nucleotide sequence to RNA and the translation of the mRNA to a polypeptide, in particular the promoter sequences and/or regulation sequences effective in said cell, and possibly the sequences required to enable the excretion or

expression of the said polypeptide on the surface of the target cells. These elements may be regulative or constituent. The promoter is evidently adapted to the chosen vector and the host cell. By way of example, mention may be made of the eukaryote promoters of the PGK genes (Phospho Glycerate Kinase), MT (metallothioneine ; Mc Ivor et al., 1987, Mol. Cell Biol., 7, 838-848), α -1 antitrypsin, CFTR, the promoters of the gene coding for muscle creatin kinase, for actin, for immunoglobulins, for β -actin (Tabin et al., 1982, Mol. Cell Biol., 2, 426-436), SR α (Takebe et al., 1988, Mol. Cell. Biol., 8, 466-472), the early promoter of the SV40 virus (Simian Virus), the LTR of RSV (Rous Sarcoma Virus), the promoter of MPSV, the promoter TK-HSV-1, the early promoter of the CMV virus (Cytomegalovirus), the promoters of the virus of the vaccine p7.5K pH5R, pK1L, p28, p11 and the adenoviral promoters E1A and MLP or a combination of said promoters. The early promoter of Cytomegalovirus (CMV) is given particular preference. It may also be a promoter stimulating the expression of the gene specifically in a smooth muscle cell. The promoters may be cited in particular of the genes of smooth muscle α -actin (Foster et al., 1992, J. Biol. Chem. 267, 11995-12003; Shimizu et al, 1995, J.Biol.Chem 270, 7631-7643), of the myosin heavy chain of smooth muscle (Kato et al., 1994, J. Biol. Chem. 269, 30538-30545), of desmin (EPO 999 278 ; Mericskay et al., 1999, Current Topics in Pathology Vol 93 p7-17 Eds Desmoulière et Tuchweber, Springer-Verlag Berlin Heidelberg), of SM22A (Kim et al., 1997, J. Clin. Invest. 100 1006-14). In respect of

specific promoters special consideration may be given to chimeric promoters enabling both strong and specific expression in the smooth muscle cells. For example, a promoter such as described in priority document EP 00 44 0208.7 concerning a chimeric construct containing a specific muscle enhancer and a specific SMC promoter (Smooth Muscle Cell) chosen in particular from among the genes SM α -actin, SM myosin heavy chain (SM-MHC), desmin or SM22 α . It is also possible to use a tissue-specific promoter region and/or one which can be activated under certain conditions. The literature provides a large amount of information on such promoter sequences. Also, said nucleic acid may contain at least two sequences, identical or different, having transcriptional promoter activity and/or at least two sequences coding for a polypeptide of interest, identical or different, located in contiguous or distant manner relative to one another, in the same or in reverse direction, provided that the function of transcriptional promoter or the transcription of said sequences is not affected.

Similarly, in this type of nucleic acid construct, it is possible to insert « neutral » nucleic sequences or introns which are not detrimental to transcription and are spliced before the translation step. Such sequences and their uses are described in the literature (WO 94/29471). Said nucleic acid may also contain sequences required for intracellular transport, for replication and/or integration, for secretion, for transcription or translation. Such sequences are well known to persons skilled in the art. Also, the nucleic acids which may be used under this invention may also be modified nucleic acids so that they are unable to integrate into the genome of the target cell, or nucleic acids stabilized by means of agents such as spermine for example which as such do not have any effect on the efficacy of transfection.

Within the scope of the present invention, it is possible to use the entirety or only part of the nucleic acid sequence coding for the polypeptide of interest, or a derived or muted polypeptide, provided that the function and cytotoxic properties of this polypeptide are preserved. In the meaning of the present invention, by mutation is meant a deletion and/or substitution and/or addition of one or more nucleotides. Also it may be envisaged to use a sequence coding for a hybrid polypeptide derived from fusion of the sequence encoding the polypeptide of interest according to the invention and of the sequence encoding

a polypeptide of another type (for example, a cytotoxic, membrane anchoring, secretion polypeptide).

By « genetic information of interest or nucleic acid sequence coding for a polypeptide of interest or gene » for application under the invention, in particular for the treatment or prevention of restenosis and/or re-restenosis, it is meant to designate for example genes coding for inhibitors of the migration and proliferation of smooth muscle cells of the artery wall, genes coding for a polypeptide having vasoprotective, cytostatic, proapoptotic or cytotoxic activity. Examples are put forward below or in the following documents whose content form an integral part of the application by reference: Kibbe et al., 2000, Circ. Res. 86, 829-33 ; Macejak et al., 1999, J. Virol. 73, 7745-51 ; Claudio et al., 1999, Circ. Res. 85, 1032-9 ; Perlman et al., 1999, Gene Ther. 6, 758-63.

Examples of polypeptides encoded by the gene of interest according to the present invention, include without limitation:

- polypeptides involved in the cell cycle such as p21, p16, the expression product of the retinoblastoma gene (Ab), kinase inhibitors, preferably of cyclin-dependent type GAX, GAS-1, GAS-3, GAS-6, GADD-45 and cyclin A, B et D, inhibitors of c-myc, c-myb, Cdk and H-ras..
- polypeptides involved in apoptosis, such as p53, Bax, Bcl2, Bcl1X, Bad or other antagonists,
- angiogenic polypeptides such as members of the endothelial growth factor group (VEGF),

transforming growth factors TGF and in particular TGF α and β), epithelial growth factors EGF), fibroblast growth factors (FGF, and in particular FGF α and FGF β), tumour necrosis factors (TNF and in particular TNF α and TNF β), CCN (which includes CTGF, Cyr61, Nov, Elm-1, Cop-1 and Wisp-3), dispersion factors/hepatocyte growth factors (SH/HGF), angiogenin, angiopoietin (in particular 1 and 2), angiotensin-2, cytokines (which include in particular interferons β and γ);

- polypeptides able to reduce or inhibit cell proliferation, which include antibodies, toxins, immunotoxins, inhibitor polypeptides, oncogen expressing products (ras, MAP kinase, tyrosine kinase receptors, growth factors), the Fas ligand, suicide gene products (for example HSV-tk, cytosine desaminase),
- polypeptides able to reduce or inhibit cell migration,
- polypeptides able to modulate or regulate the expression of cell genes,
- coagulation factors (Factor VIII, Factor IX,...),
- enzymes such as urease, rennin, thrombin, metalloproteinases, nitrogen monoxide synthases (eNOS or iNOS), SOD, Catalase, heme oxygenase, the lipoprotein lipase family,
- natriuretic peptides A, B and C,
- recovery agents of oxidized radicals,

- enzyme inhibitors, such as alphasantitrypsine, antithrombin III, the inhibitor of the PAI-1 plasminogen activator, the tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP 1-4),
- transcription factors such as nuclear receptors which comprise a DNA binding domain, a ligand binding domain, and a transcription activation or inhibition domain (for example fusion products derived from oestrogen, steroid or progesterone receptors,
- tracers (β -galactosidase, CAT, luciférase, GFP...)
- and all polypeptides accepted by the prior art as being helpful in the treatment or prevention of a clinical condition, in particular those for which it is desirable to achieve expression in the cells present in the walls of human or animal ducts, such as vessel wells.

The polypeptide of interest which is coded by the sequence contained in said nucleic acid is preferably chosen from among polypeptides having anti-proliferate or anti-migratory activity, vasoprotective protein factors, angiogenic protein factors and polypeptides having cell apoptosis activation activity, cytokines, proteins encoded by a gene called «suicide gene». Cytokines are molecules naturally produced subsequent to antigenic stimulation or inflammatory reaction (Gillis and Williams, 1998, Curr. Opin. Immunol., 10, 501-503) whose use in the treatment of restenosis has been demonstrated in particular by

Stephan D (Mol Med, 1997, 3, 593-9). According to this variant of the invention, the polypeptide of interest preferably designates the interferons β and γ which are able to inhibit the proliferation of smooth muscle cells *in vitro* and *in vivo* (Stopeck A, 1997, Cell transplantation, 6, 1-8).

According to the invention, the polypeptide of interest may also be a polypeptide having anti-migratory activity. According to this variant, the polypeptide of interest preferably designates an inhibitor of metalloproteinases (TIMP 1-4) able to inhibit the digestion of the extracellular matrix and therefore able to reduce the migration of smooth muscle cells from the media to the intima (Cheng L. 1998, Circulation, 98, 2195-2201).

According to another variant of the invention, the polypeptide of interest is a polypeptide having vasoprotective activity. According to this variant of the invention, the polypeptide of interest is preferably a vasorelaxant able to regulate the proliferation of smooth muscle cells and to exert vasoprotective action by inducing accumulation of cGMP (Hikaru U, 1997, Circulation, 96, 2272-2279).

According to another variant of the invention, the polypeptide of interest is a polypeptide having angiogenic activity. The potential roles of the platelet-derived growth factor (PDGF), of thrombospondin, of fibroblast factors (FGFs), of transforming growth factors (TGF and particularly TGF α and β) and of epithelial growth factors on the

prevention of restenosis have been discussed (Cerek, 1991, *Am. J. Cardiol.*, 68, 24-33) and the role of the endothelial growth factor (VEGF) has more particularly been shown in vivo through its action on the re-endothelialisation of the injured artery (Asaharan *Circulation*, 1994, 3291-3302).

According to another variant of the invention, the polypeptide of interest is a polypeptide encoded by a gene called « suicide gene ». Numerous suicide gene/prodrug pairs are currently available. Special mention may be made of the pairs (a) thymidine kinase of the type 1 simplex herpes virus (TK HSV-1) and acyclovir or ganciclovir (GCV) and (b) cytosine desaminase (CDase) and 5-fluorocytosine (5FC) having demonstrated the ability to inhibit neointimal proliferation in an animal model (Takeshi O, 1994, *Science*, 781-784 ; Harrell R, 1997, *Circulation*, 96, 621-627) and the pairs purine nucleoside phosphorylase of *Escherichia coli* (E. Coli) and 6-methylpurine deoxyribonucleoside (Sorscher et al., 1994, *Gene Therapy* 1, 233-238) ; guanine phosphoribosyl transferase of E. Coli and 6-thioxanthine (Mzoz and Moolten, 1993, *Human Gene Therapy* 4, 589-595).

According to one advantageous case, the invention the case in which said polypeptide of interest has at least one enzymatic activity chosen from among thymidine kinase activity, purine nucleoside phosphorylase activity, guanine or uracil or orotate phosphoribosyl transferase activity and cytosine desaminase activity.

Finally, the polypeptide of interest may be a polypeptide having an activity of cell apoptosis activation, and more particularly the Fas ligand which is able to inhibit the formation of neointima (Luo Z, 1999, Circulation, 99, 1776-1779).

The sequence coding for the polypeptides of interest of the invention may easily be obtained by cloning, by PCR or by chemical synthesis using conventional techniques. They may be native genes or derived from the latter by mutation, deletion, substitution and/or addition of one or more nucleotides. Moreover, their sequences are widely reported in the literature which can be consulted by persons skilled in the art.

Advantageously the composition intended to be administered, depending upon the type of vector used, contains :

- if the vector is of plasmid origin or a viral vector, from 0.01 to 100 mg DNA, preferably between 0.05 to 10 mg, and in best preferred manner from 0.5 to 5 mg;

- if the vector is of viral origin, between 10^4 and 10^{14} pfu (plaque-forming units) and advantageously between 10^5 and 10^{13} pfu, and preferably between 10^6 and 10^{12} pfu.

These dosages are given by way of indication, the practitioner evidently being able adapt dosage to needs, patient condition, the disorder to be treated or prevented, the gene, the vector, the promoter used, etc.. such determination not involving excessive work.

In addition, such adjustments are fully independent from the device of the invention or its *in vivo* use.

According to another embodiment, the composition administered according to the invention is a composition containing an active compound, other than a transfer vector or genetic information or a nucleic acid such as defined above, which it is desired to administer to a human or animal duct, to duct walls in particular. According to the invention by « active compound » it is meant to designate one or more biologically active agents, such as anti-inflammatory agents for example which prevent inflammation, compounds preventing restenosis by limiting tissue proliferation, anti-thrombogenic compounds which inhibit or control the formation of thrombus or thrombolysis, or bioactive compounds which regulate tissue growth and stimulate tissue healing. Such active compounds are for example but not limited to steroids, fibronectin, anti-coagulant compounds, anti-platelet compounds, compounds preventing the growth of smooth muscle cells on the inner surface of vessel walls, heparin or fragments of heparin, aspirin, coumarin, the activator of tissue plasminogen (or TPA), urokinase, hirudin, streptokinase, anti-proliferatives (methotrexate, cisplatin, fluorouracil, adriamycin), antioxidants (ascorbic acid, beta carotene, vitamin E), anti-metabolites, inhibitors of thromboxane, non-steroid and steroid anti-inflammatories, calcium pump blockers, immunoglobulins, antibodies, cytokines, lymphokines, growth factors, prostaglandins, leukotrienes, laminin, elastin, collagen or integrins.

According to one particular case, such compounds are encapsulated prior to administration using the device of the invention, for example in liposomes, nanoparticles or pharmacosomes. Such encapsulation techniques are widely described in the literature and reference may be made for example to documents US 5 874 111, US 5 827 531, US 5 773 027 or US 5 770 222 whose content is incorporated herein by reference.

The compositions which may be administered using the device of the invention may also be formulated with a vehicle that is pharmaceutically acceptable. Said vehicle is preferably isotonic, hypotonic or scarcely hypertonic and has a relatively low ion strength, such as for example a solution of sucrose. Also, said vehicle may contain any solvent, aqueous or partially aqueous liquid such as non-pyrogenic sterile water. The pH of the formulation is also adjusted and buffered in order to meet *in vivo* requirements for use. The formulation may also include a diluent, an adjuvant or an excipient that are pharmaceutically acceptable, or solubilisation, stabilisation, conservation agents. For administration by injection a formulation in aqueous, non-aqueous or isotonic solution is preferred. It may be in single or multi-dose form, in liquid or dry form (powder, lyophilisate..) able to be made up extemporaneously using an appropriate diluent. According to a particular embodiment of the invention, this composition may also contain pharmaceutically acceptable quantities of a prodrug able to be converted to a cytotoxic molecule by a polypeptide having at least cytotoxic activity. Such

prodrug may be chosen in particular from the group consisting of acyclovir or ganciclovir (GCV), cyclophosphamide, 6-methylpurine deoxyribonucleoside, 6-thioxanthine, cytosine or one of its derivatives or uracil or one of its derivatives. In addition, when said prodrug is 5-fluorocytosine (5FC) or 5-fluorouracil (5-FU), said combination product may also contain one or more substances which potentialise the cytotoxic effect of 5-FU. Drugs in particular may be cited which inhibit enzymes of the de novo biosynthesis pathway of pyrimidins (for example those cited below), drugs such as Leucovorin (Waxman et al., 1982, Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 18, 685-692) which in the presence of the metabolism product of 5-FU (5-FdUMP) increase the inhibition of thymidylate synthase leading to reduction of the dTMP pool needed for replication, and finally drugs such as methotrexate (Cadman et al., 1979, Science 250, 1135-1137) which by inhibiting dihydrofolate reductase and raising the PRPP incorporation pool (phosphoribosylpyrophosphate) cause an increase of 5-FU in cell RNA.

Similarly, the composition to be administered may also contain a substance chosen from the group comprising for example chloroquin, protic compounds such as propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, ethanol, 1-methyl L-2pyrrolidone and derivatives thereof, aprotic compounds such as for example dimethylsulfoxide (DMSO), diethylsulfoxide, di-n-propylsulfoxide, dimethylsulfone, sulfolane, dimethylformamide, dimethylacetamide, tetramethylurea, acetonitrile or their derivatives (see EP 890 362),

cytokines, especially interleukin-10 (IL-10) (WO 9956784), hyaluronidase (WO 98/53853) and the inhibitors of nucleases (WO 9956784) such as actin G for example. In another embodiment of the invention, this substance may be a salt and preferably a cationic salt such as magnesium (Mg^{2+}) for example (EP 998945° and/or lithium (Li^+). In this case, the quantity of ionic substance in the nucleic acid complex of the invention varies advantageously between 0.1 mM and approximately 10 mM.

Evidently numerous modifications may be made to the invention while remaining within its scope.

For example it is possible to use a device of the invention comprising a single catheter or two completely separate catheters, one to enter the wall and the other to administer the composition, even though this is clinically less advantageous.

It is also possible to apply the invention to ducts other than blood vessels, for example the invention may be given application in urology and gastroenterology.

Finally, the means for entering the wall could be not only mechanical. They could for example use laser sources, chemical or enzymatic means. More particularly it would be possible to use enzymes able to digest the extracellular matrix such as collagenase or hyaluronidase. Hydrolysis of collagen and hyaluronic acid by these enzymes generates disorganisation of the extracellular matrix and facilitates access of the composition to the target cells.

Other characteristics and advantages of the invention will be seen in the following description of two preferred embodiments of the invention given as non-restrictive examples of illustration.

Example 1:

Figures 1 and 2 show two commercially available catheters which, when combined, make it possible to implement the method of the invention.

During a first step, the « cutting balloon™ » (figure 1, Interventional Technologies, US 5 797 935) is passed forwards in the artery to the site obstructed by intra-stent restenosis. The inflatable chamber is then expanded to compress the restenosis and restore an acceptable arterial diameter. The « cutting balloon™ » catheter, on the surface of the inflatable chamber, has three or four microsurgical razor blades. These blades are designed so that dilatation of the artery is less traumatic by making microfractures in the wall and reducing the forces exerted on the artery. When the inflatable chamber is dilated the razor blades extend radially and make incisions in the restenotic tissue.

The « cutting balloon™ » catheter is then withdrawn and replaced by the « Remedy balloon™ » (figure 2, Boston Scientific/SCIMED, US 5 792 105) which is inserted at the dilated site of the artery. The inflatable chamber of this catheter is expanded and applies channels against the blind openings made in the artery wall by the « cutting balloon™ », one surface of these channels containing a wall with outer openings. The composition is then dispensed via the channels and

placed in contact with the arterial wall cells via the openings.

The two catheters used are given by way of a non-limitative example. In particular the « expandable and compressible atherectomy catheter » (US 5 556 408), the « universal dilator with reciprocal incisor » (US 5 556 405), the « angioplasty balloon with light incisor » (US 5 624 433), the « improved vascular incisor /dilator » (US 5 649 944), the « device and method for transecting a coronary artery » (US 5 713 913) may be used in replacement of the « cutting balloon™ ». The « infiltrator » (Interventional Technologies), « Crescendo™ » (Cordis), « InfusaSleeve™ » (LocalMed), « Dispatch catheter™ » (Boston Scientific/SCIMED), « Hydrogel-coated balloon catheter™ » (Boston Scientific/SCIMED) catheters may be used in replacement of the « Remedy balloon™ ».

Example 2:

- figures 3 to 10 show the different implementation steps of the method of the invention using a first embodiment of the catheter of the invention.

Catheter 2 has a distal end intended for insertion in the duct to be treated. This end comprises an inner tool 4 containing a balloon 6 of generally elongated cylindrical shape, rounded at its two axial ends. The balloon 6 is mounted on a tube 8 passing through it from end to end along its axis. A distal tip 10 of the tube emerges from the distal end of the balloon. In known manner in respect of catheters, tube 8 is hollow

and is in fluid communication with the inside of the balloon. In this manner, the balloon can be inflated by supply of air through the tube from the proximal end of the catheter, not shown. Inflation of the balloon causes its radial expansion relative to the axis of the catheter.

Balloon 6 carries parts 16 on its wall, projecting beyond the outer surface, able to enter the inner surface 12 of a wall of a duct in the human body, such as an artery 14. The parts in this case are perforating parts shaped into a point, formed of crystals for example.

The distal end of the catheter also comprises an outer tool 20. This tool is termed as « outer » since it is intended to extend around the inner tool 4. But it is evidently intended to extend into duct 14, like the other tool. The outer tool 20 comprises a cuff 22 having a soft wall and also of general elongated cylindrical shape. This wall 22 is hollow in its centre. It is open at its distal end and has a closed proximal end of rounded shape.

This wall 22, arranged in its thickness, has long, rectilinear channels which extend parallel to the axis of the catheter. These channels have a transverse profile (in a plane perpendicular to the axis) that is generally « U » shaped, the bottom of the channel corresponding to the base of the « U » extending along the axis side.

As can be seen in particular in figure 9, the cuff 22 is connected to a tube 26 via its proximal end. The

tube 8 of the inner tool slides within tube 26 of the outer tube.

The flexible cuff is extensible radially so that it can increase its diameter.

Each channel 24 is in fluid communication with the proximal end of the catheter via a distribution chamber 28 and via tube 26 to permit the supply to each channel of a liquid composition to administer to the wall of the vessel.

At the proximal end of the catheter of the invention, means are provided for actuating and controlling the distal end, and fluid injection means. This proximal end extends outside the patient's body and is operated by staff performing the procedure.

The catheter which has just been described is used in the following manner to implement the method of the invention.

It is assumed that the duct 14 to be treated is a human coronary artery. The section to be treated had a plaque of atheroma which was treated by expansion by means of a conventional balloon catheter followed by the implanting of a mesh stent 30 of a type known in itself and whose outline can be seen in figures 3 to 10. After stent implantation, excessive healing 32 of the treated section occurred, reducing the inner diameter of the artery and narrowing the available opening for blood flow. The method of the invention aims at combating this excessive scar tissue. It is intended to treat restenosis by preventing re-restenosis.

With reference to figure 3, the distal end 2 of the catheter is passed through the artery to face the

section to be treated. The inner tool 4 with the balloon deflated extends within the outer tool 20, coaxially to it.

With reference to figure 4, once the distal end is placed opposite the section, the outer tool 20 is made to slide backwards to expose the inner tool 4.

As shown in figure 5, the balloon 6 is then inflated to increase its diameter so that the inner diameter of the artery is restored to acceptable size and the perforating parts 16 can penetrate the inner surface of the artery. These parts make radial blind openings 36 in the thickness of the artery wall starting from its inner surface. These openings therefore extend towards the core of the wall. These openings 36 are largely magnified in figure 6. They are evidently smaller and are greater in number than shown in the figure.

With reference to figure 7, the balloon 6 is then deflated to reduce its diameter.

The outer tool 20 is then caused to slide forwards in axial direction so that it surrounds the inner tool as shown in figure 8.

Once the outer tool is in place, balloon 6 is again inflated which causes expansion of the delivery cuff 22 as shown in figure 9, the channels being compressed against the inner surface of the artery which therefore closes the open surface of each channel. The composition to be administered is then injected into cuff 22. This composition circulates inside channels 24 and diffuses into all the blind openings 36 and against the inner surface of the artery. This

inflation and administration step lasts a very short instant, bearing in mind that the flow of blood in the artery must not be interrupted too long.

Immediately afterwards, balloon 6 is deflated to retract cuff 22. The catheter is then removed as shown in figure 10.

It is explained below which types of compositions can be administered using this method. A second embodiment of the catheter will now be described with reference to figures 11 to 20.

Example 3:

- figures 11 and 12 show the arms and the balloon in the deflated and inflated state respectively, of a catheter according to a second embodiment of the invention,
- figure 13 is a more detailed view of the arms in figure 11.
- figure 14 is a perspective view of a section of the arm of the catheter in figure 13.
- figure 15 is a cross section view of the arm assembly in figure 13.
- figures 16 to 20 illustrate implementation steps of the method of the invention using the catheter in figures 11 to 15.

In this embodiment, the numerical references of similar parts are increased by 100.

The inner tool 104 shown in figure 11 also comprises a balloon 6 mounted on a tube 8 for its inflation. The inner tool also comprises arms 140, here three in number, carrying cutting parts. The arms are

connected via their proximal end to a common cylindrical support 142 fixed to the tube. Each arm has an elongated spiral shape around the axis of the catheter, around the balloon. The three arms are evenly distributed around the axis. The three arms 140 are made in a material that is elastically flexible. They are at rest when the balloon is deflated as in figure 11. When the balloon is inflated, as in figure 12, the three arms open out elastically under the influence of the balloon. They maintain their spiral shape but the radius of the spiral becomes greater. Each arm has a local flat shape the thickness of the arm extending in a direction radial to the axis. Each arm 7 carries cutting parts on its outer surface that are here formed of sharp ridges 116 which project upwards above the outer surface. Each ridge 116 is of long rectilinear shape and extends from one side to the other of the arm edges. Here the ridges are oriented parallel to the axis of the catheter. All the ridges are therefore parallel to one another and extend from front to back. Figure 15 shows the arrangement of the ridges and arms for a catheter comprising five arms.

With reference to figures 16 to 20, the outer tool 120 of the catheter also comprises a cuff which is hollow in its centre to house the inner tool 104. The soft wall is radially expandable and hollow according to its thickness. The inner and outer surfaces of the wall are continuous but the outer surface has openings 124 to administer the composition.

The method of the invention is implemented using this catheter as follows.

It is assumed that the medical context is the same as for the first embodiment.

The inner tool 104 initially being located inside the outer tool 120, the distal end of the catheter is inserted to face the section to be treated, as shown in figure 16.

With reference to figure 17, balloon 6 is then inflated to expand the catheter assembly radially, in particular outer tool 120 which increases the original inner diameter of the artery.

The balloon remaining inflated, the outer tool 120 is caused to slide backwards in axial direction to place the arms 140 directly opposite the artery as shown in figure 18.

The balloon is then further inflated to further increase its diameter so that the sharp ridges 116 enter the arterial wall from its inner surface making blind openings 36 in the wall that follow the longitudinal direction of the artery having regard to the orientation of the sharp ridges. The openings here are in the form of incisions that are roughly illustrated in figure 20. The orientation of these incisions parallel to the longitudinal direction of the artery facilitates administration of the composition.

Subsequently, with reference to figure 19, the balloon is partly deflated and the outer tool is caused to slide forwards over it in axial direction.

With reference to figure 19, the balloon is again inflated and the composition to be administered is injected into the outer tool. This composition fills the thickness of the cuff walls then escapes through openings 124 to come into contact with the inner surface of the artery and the blind openings. The balloon is then deflated and the catheter is removed as shown in figure 20. As in the first embodiment, the composition administering step is of very short duration.

4. Brief Description of Drawings

Figures 1 and 2 show two commercially available catheters which, when combined, make it possible to implement the method of the invention.

Figures 3 to 10 show the different implementation steps of the method of the invention using a first embodiment of the catheter of the invention.

Figures 11 and 12 show the arms and the balloon in the deflated and inflated state respectively, of a catheter according to a second embodiment of the invention,

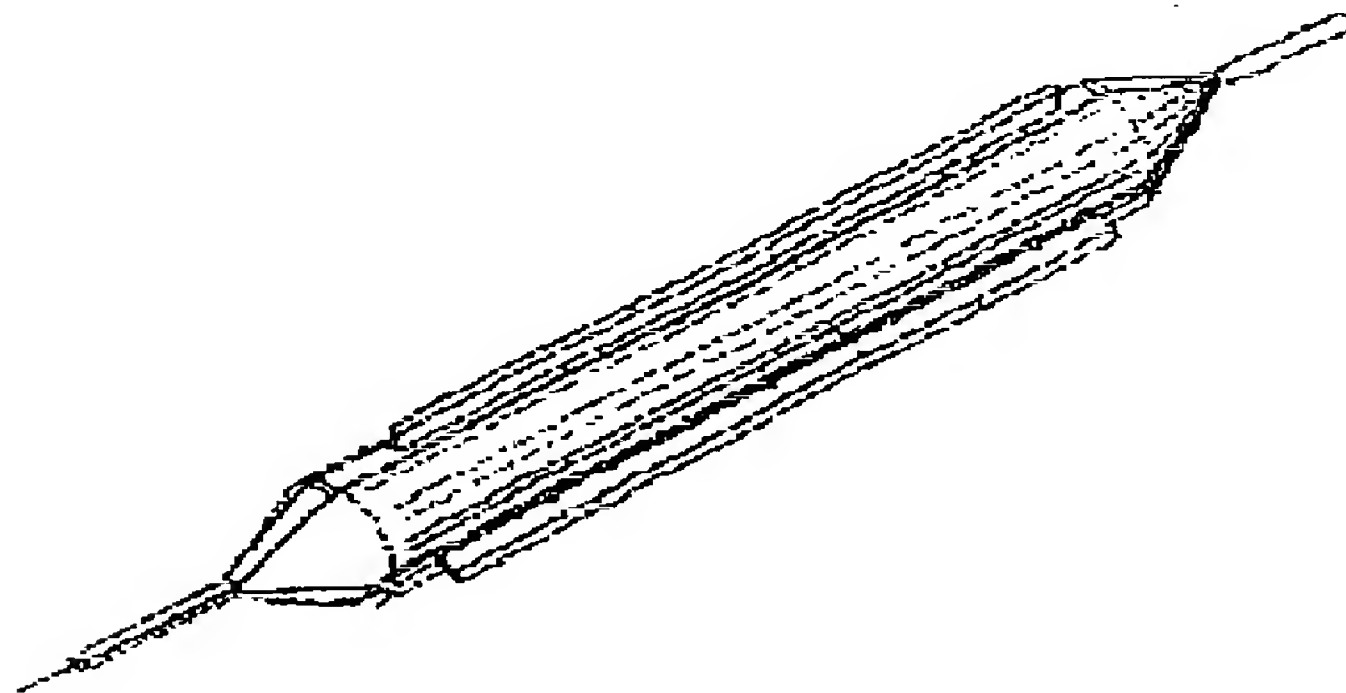
Figure 13 is a more detailed view of the arms in figure 11.

Figure 14 is a perspective view of a section of the arm of the catheter in figure 13.

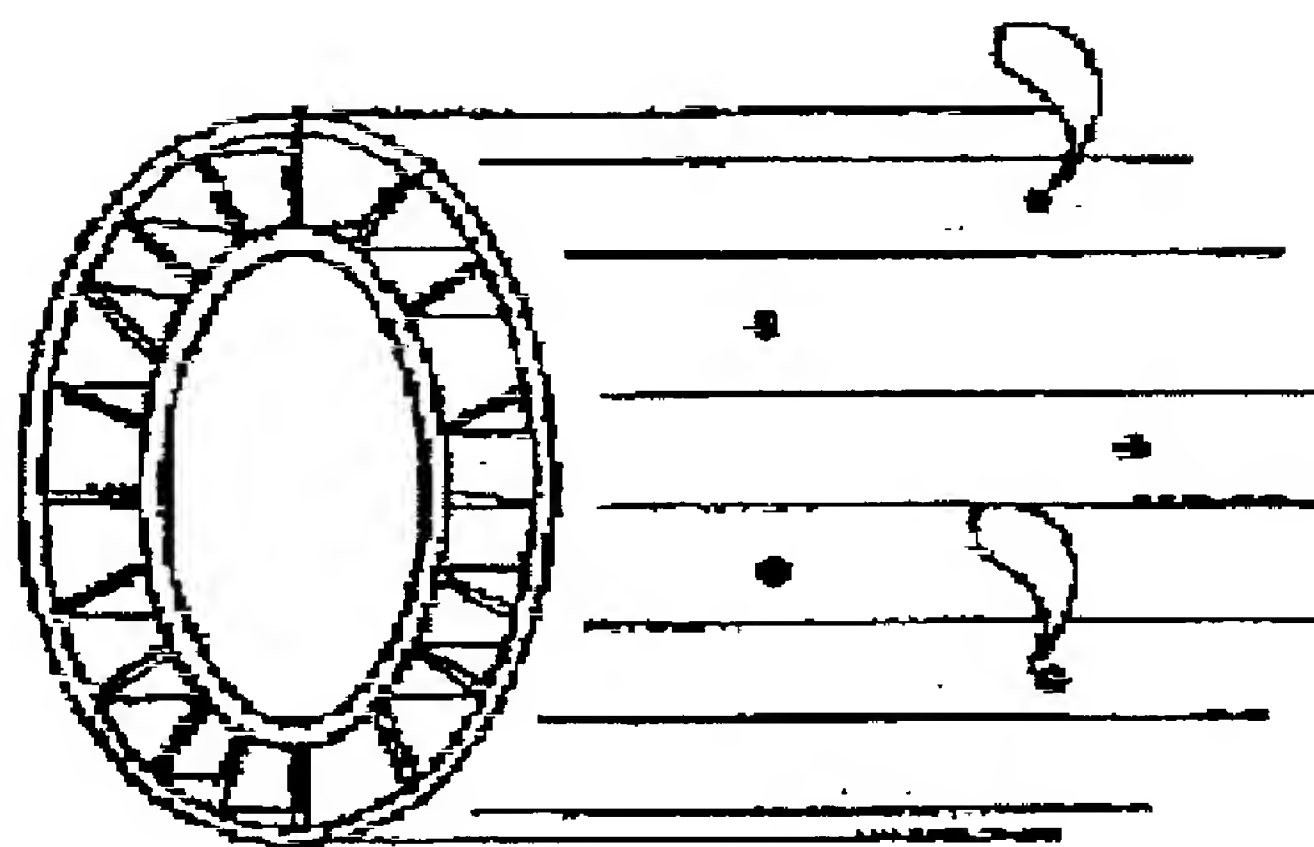
Figure 15 is a cross section view of the arm assembly in figure 13.

Figures 16 to 20 illustrate implementation steps of the method of the invention using the catheter in figures 11 to 15.

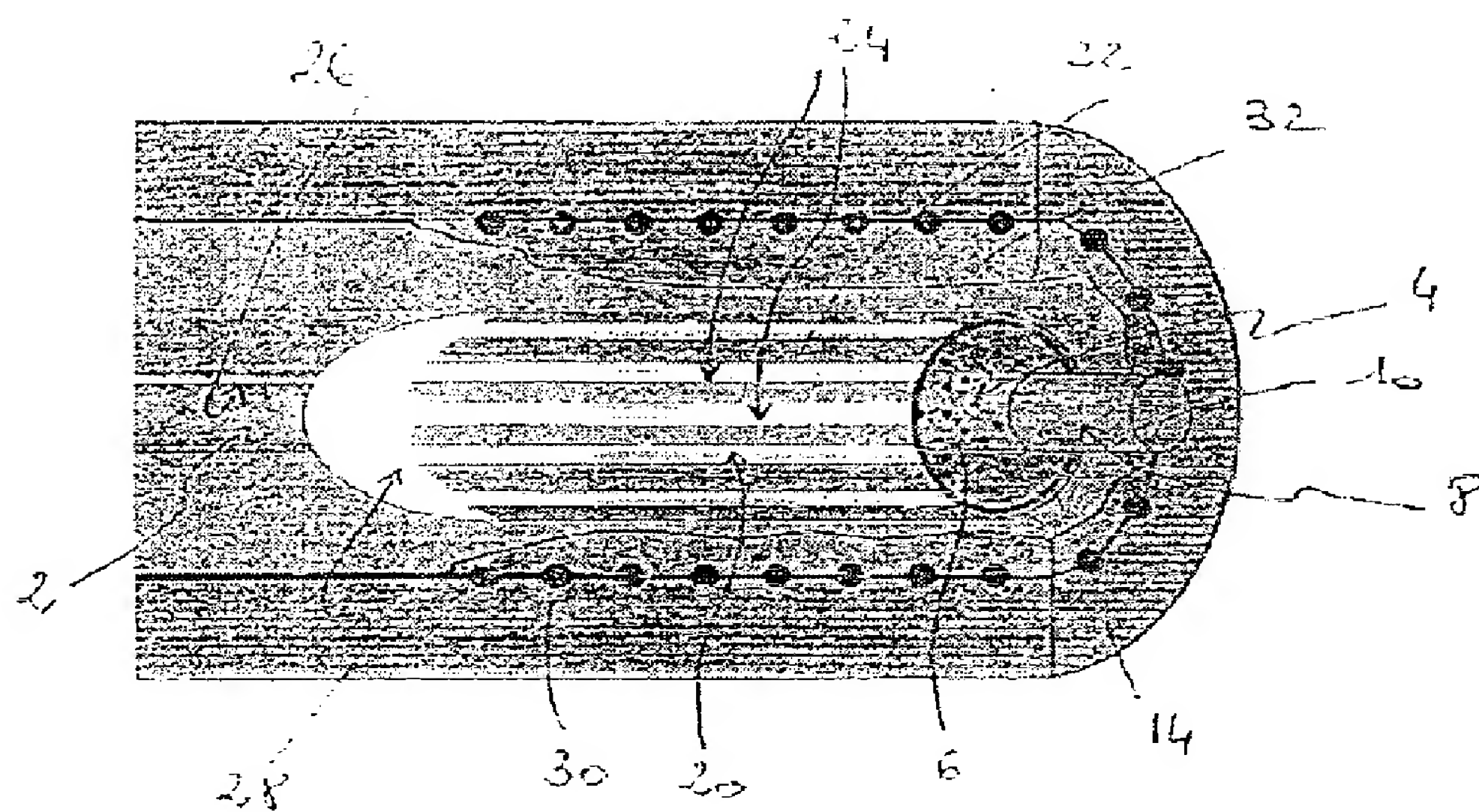
【图1】



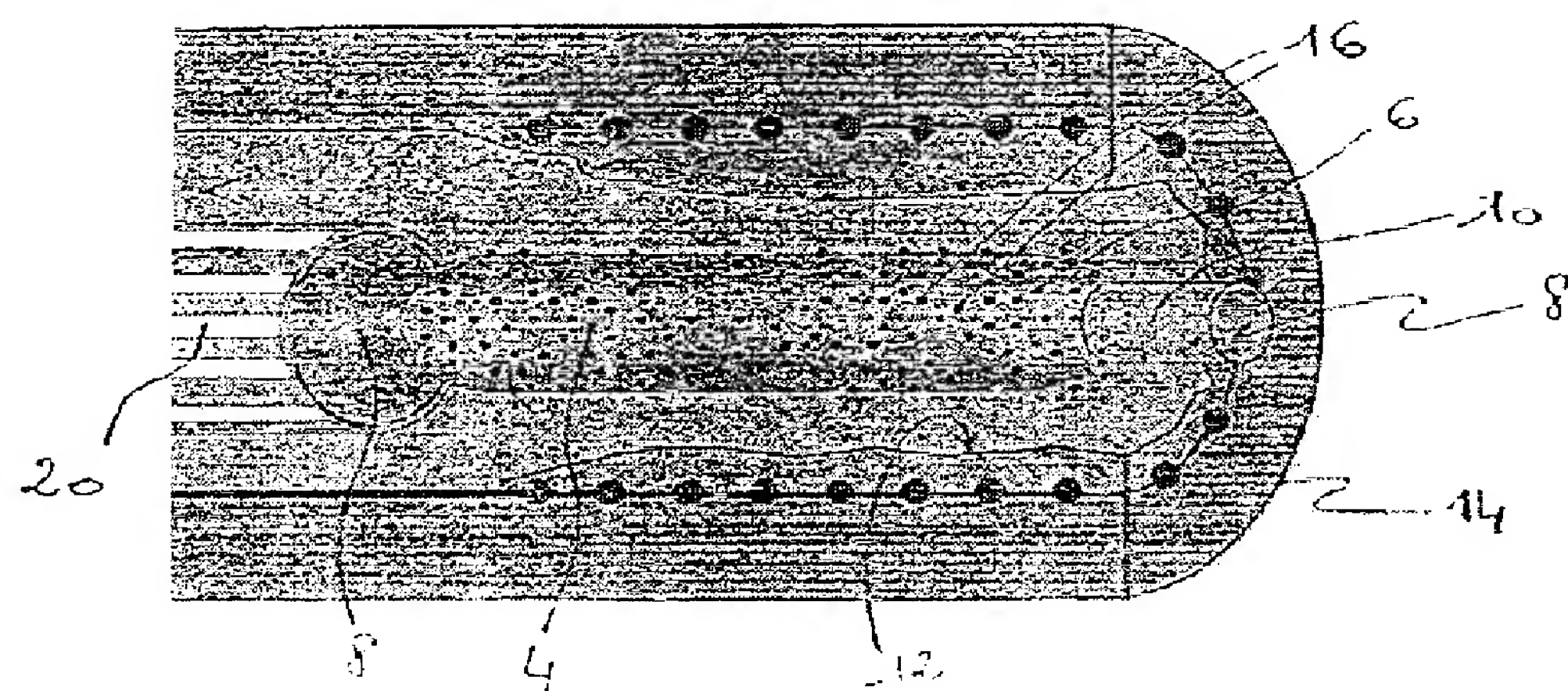
【図2】



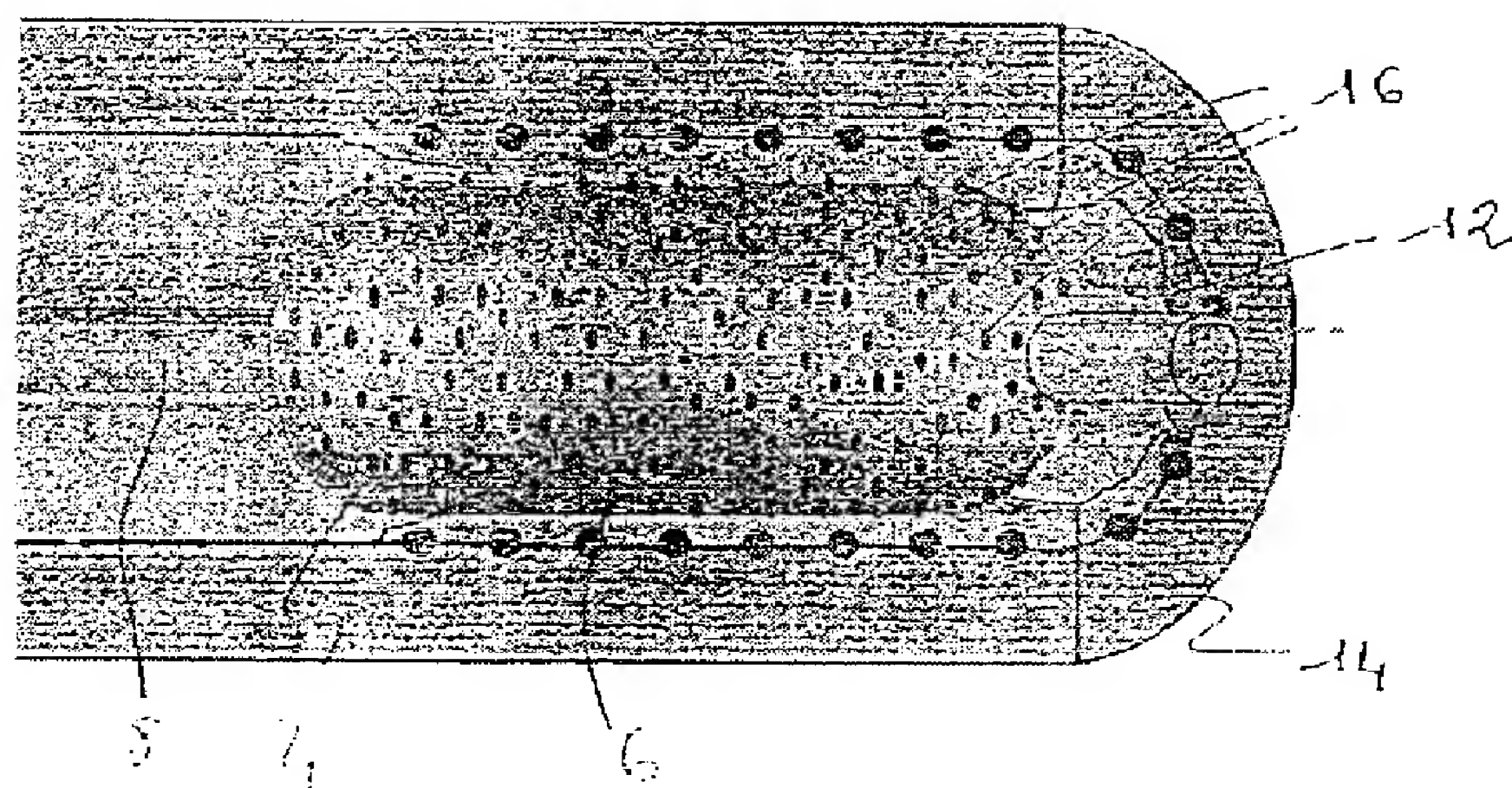
【図3】



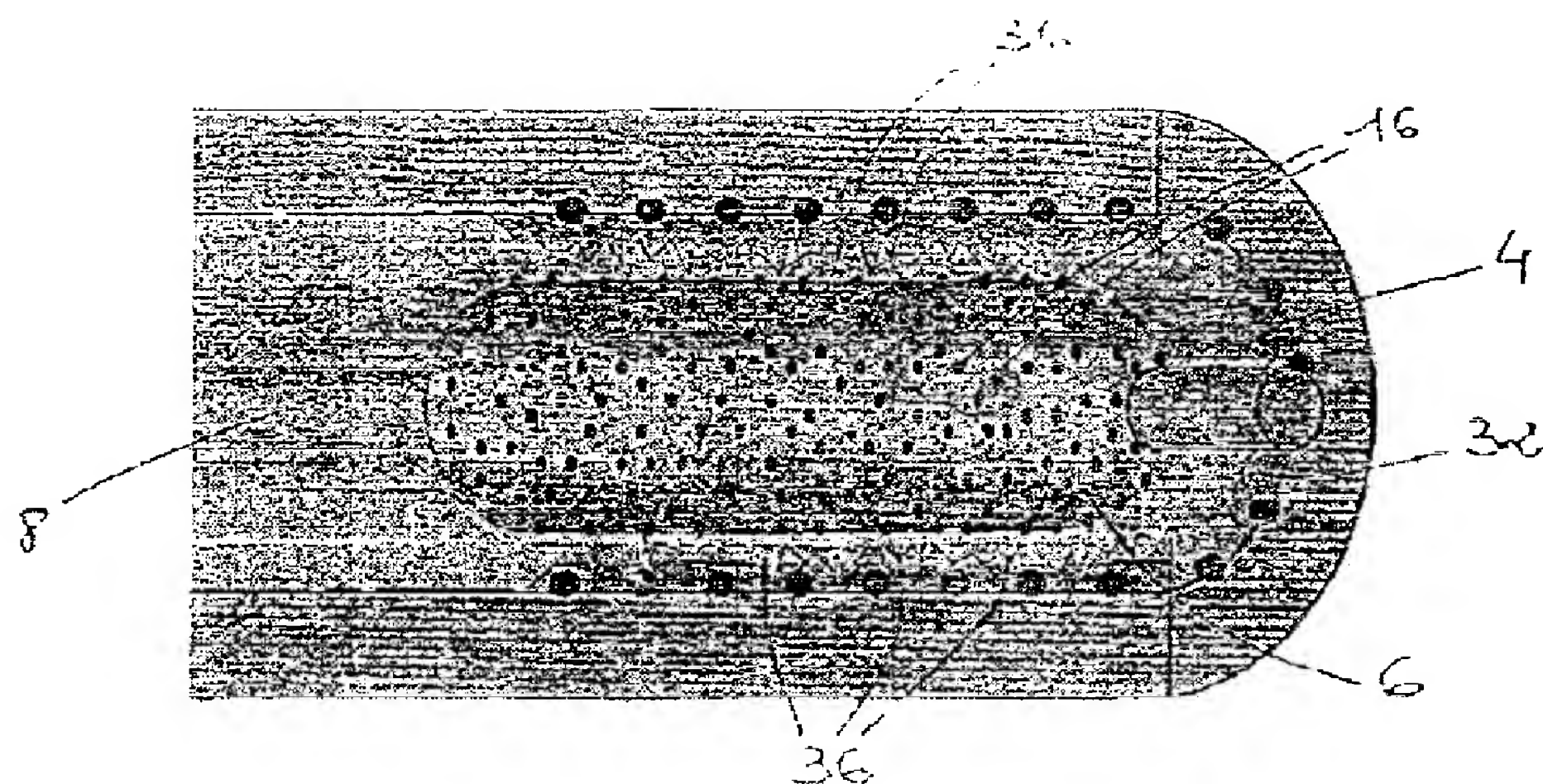
【図4】



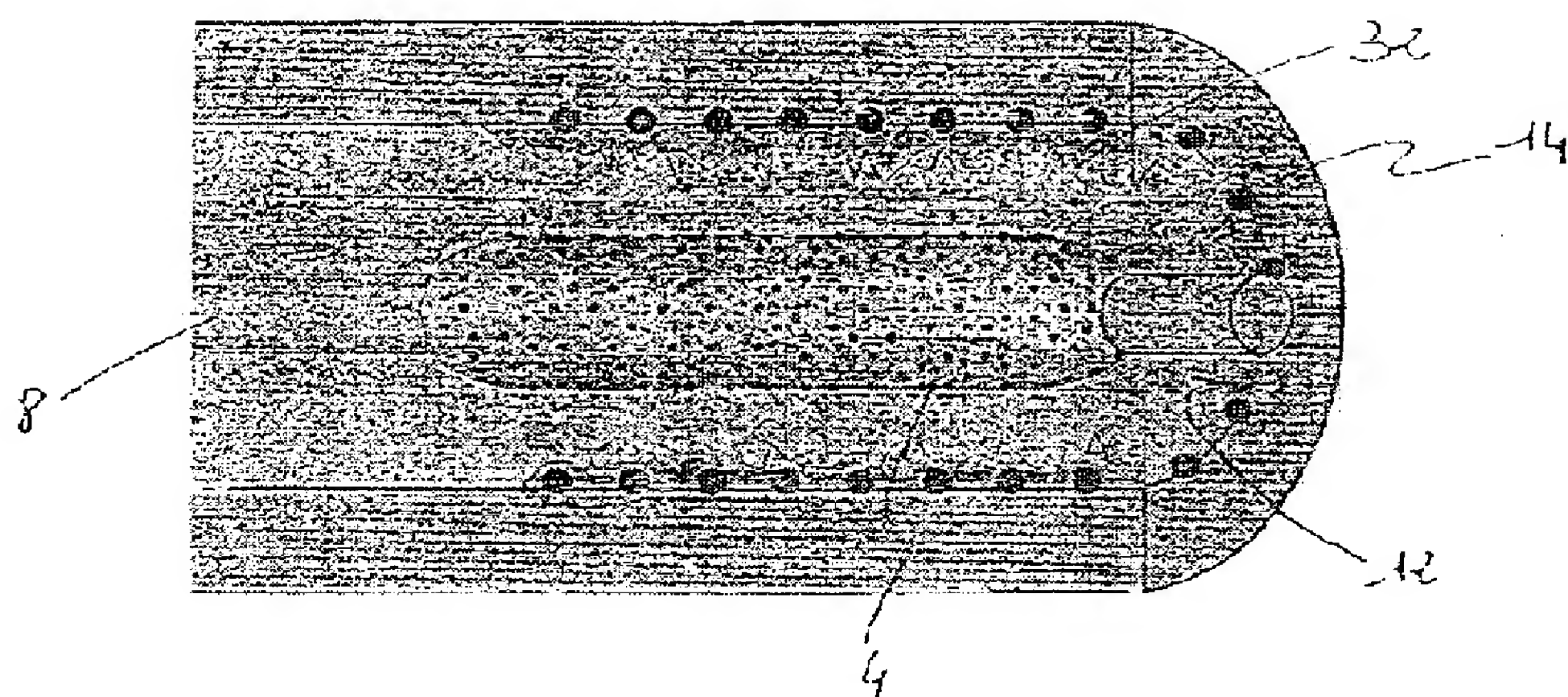
【図5】



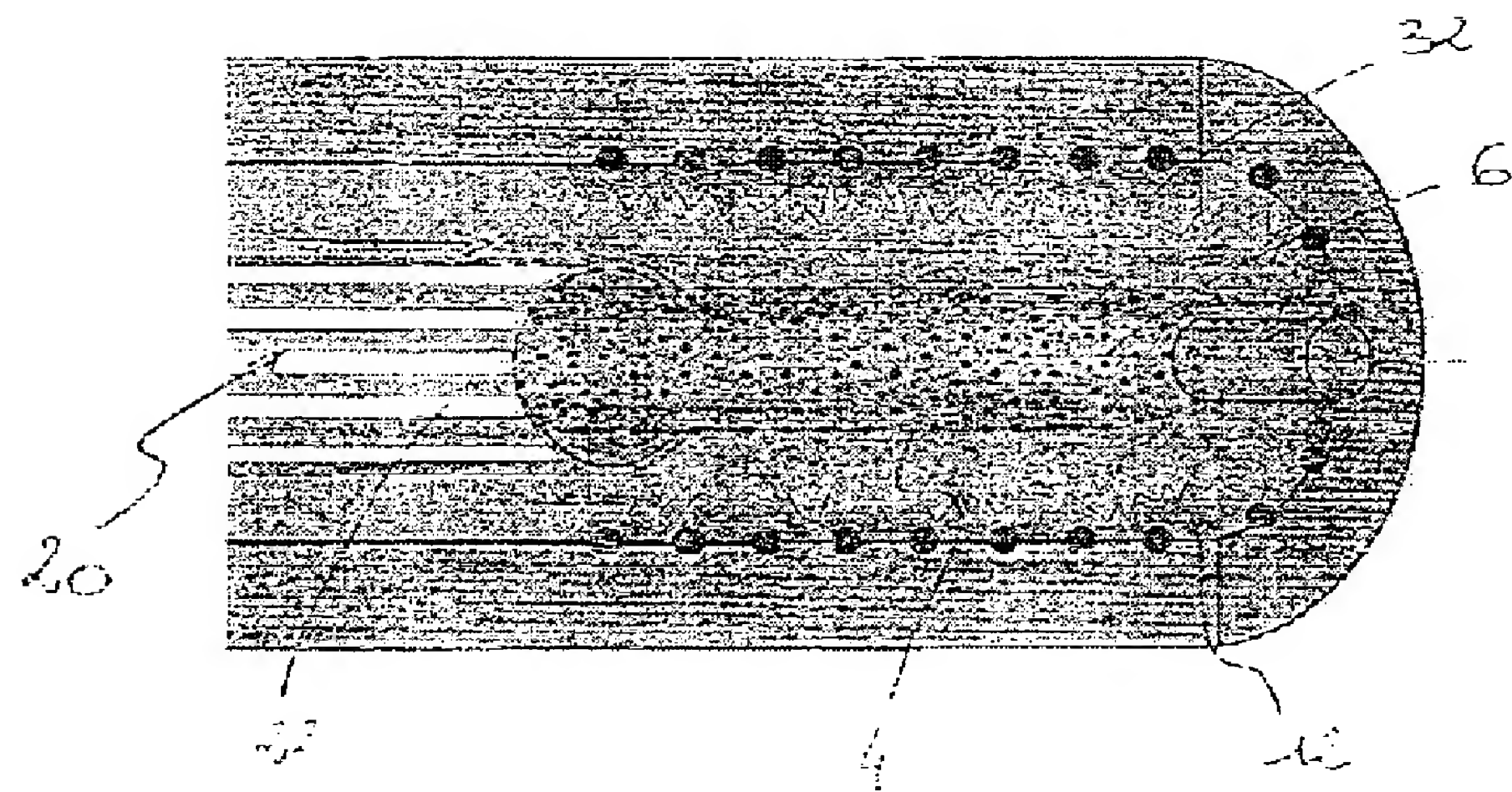
【図6】



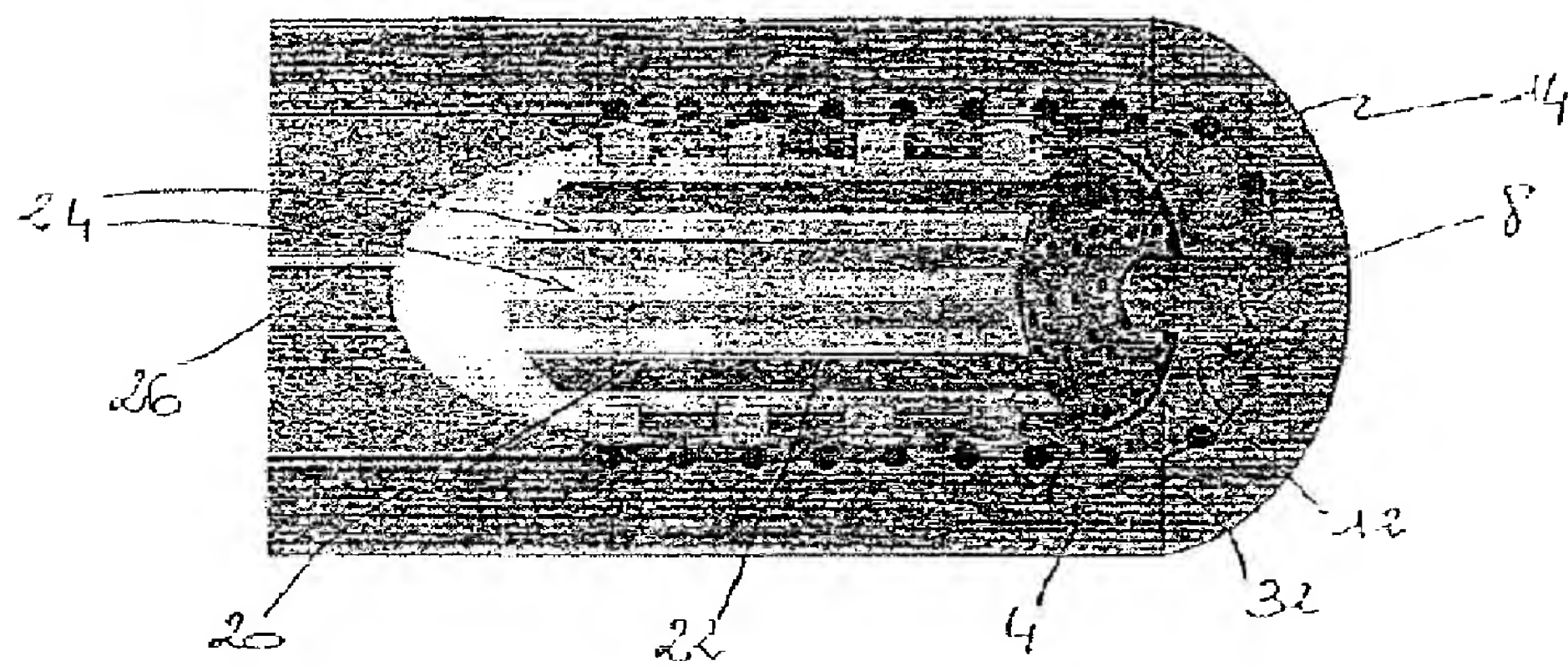
【図7】



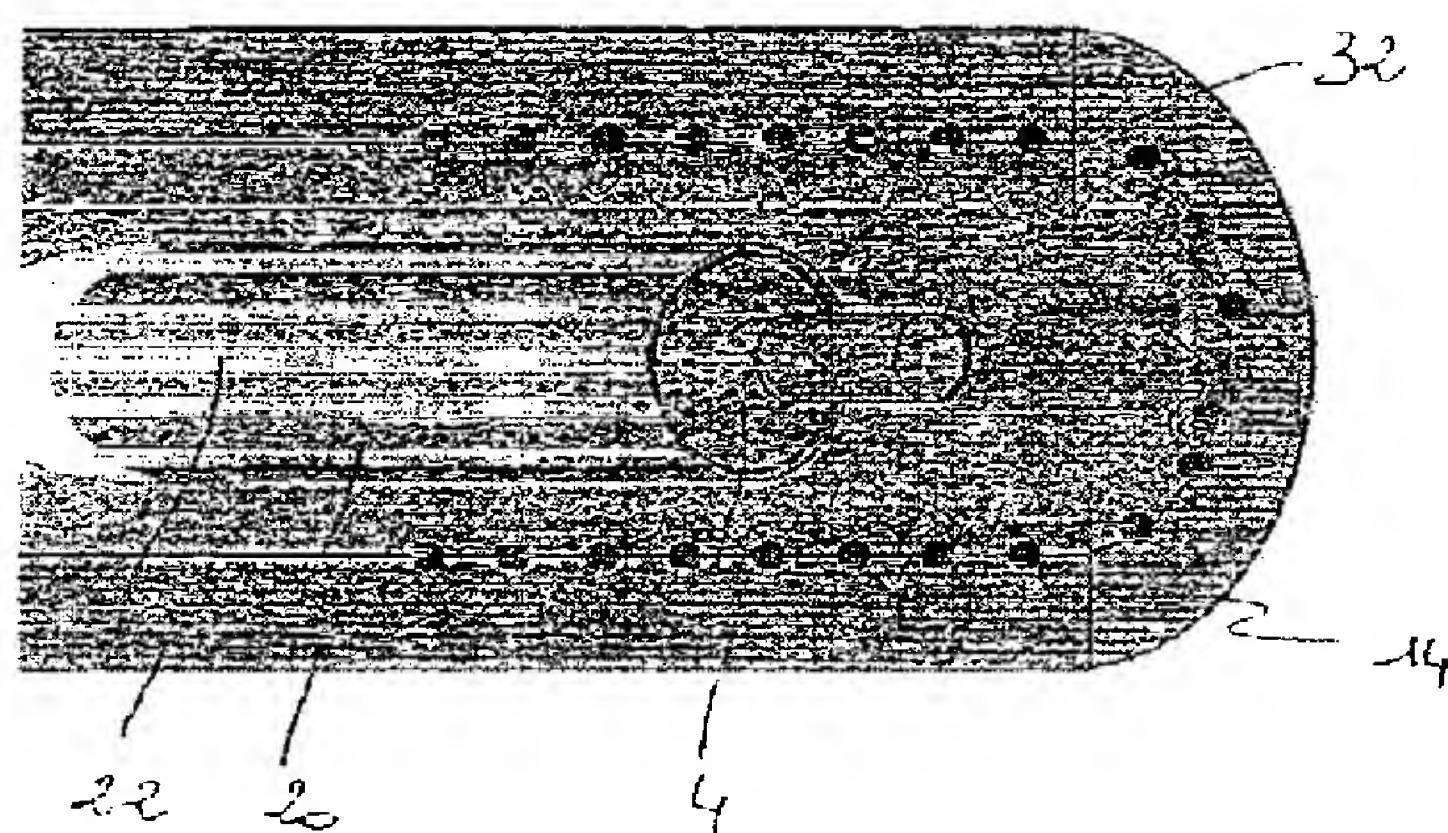
【図8】



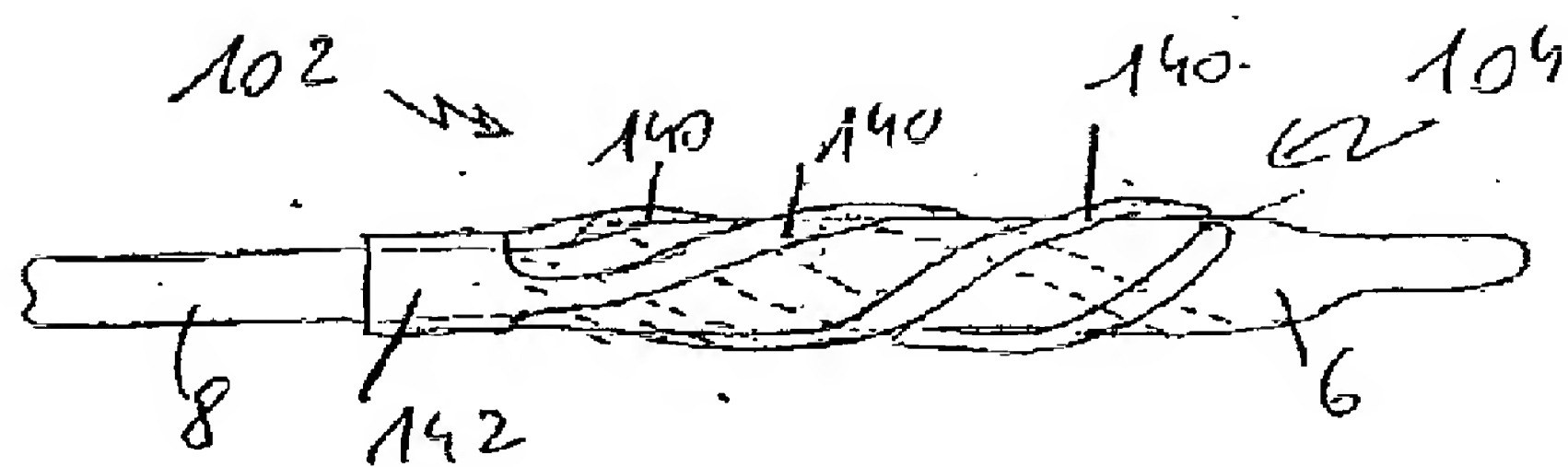
【図9】



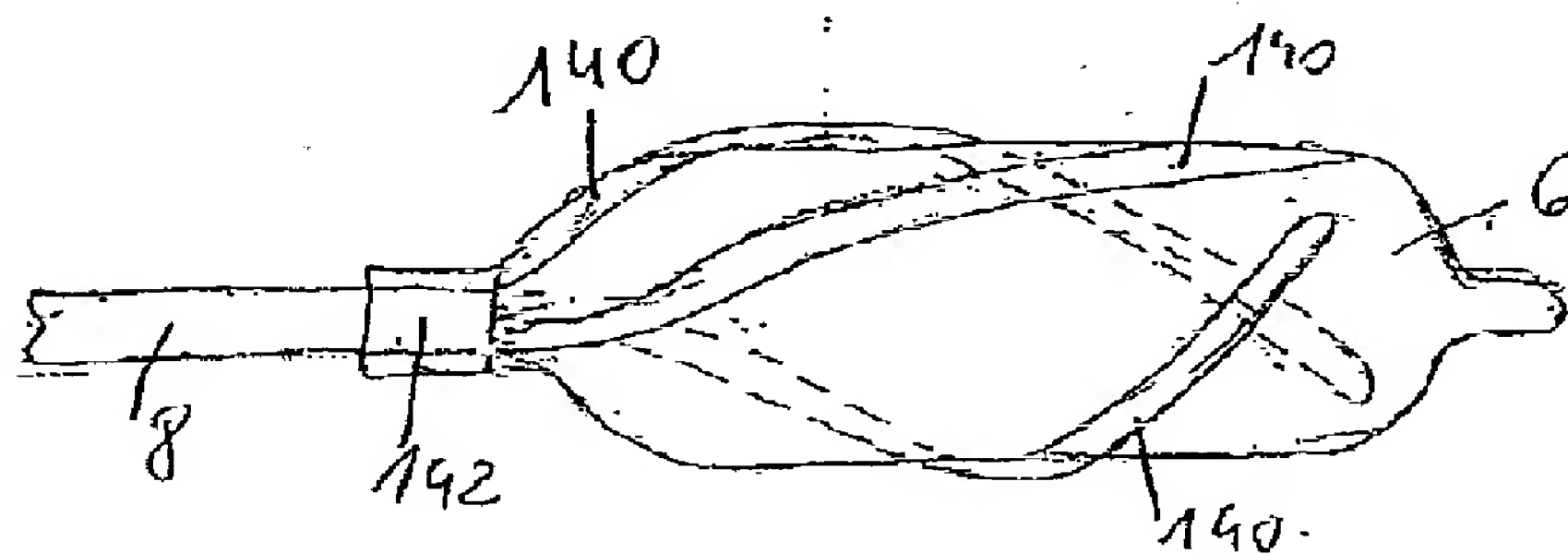
【図10】



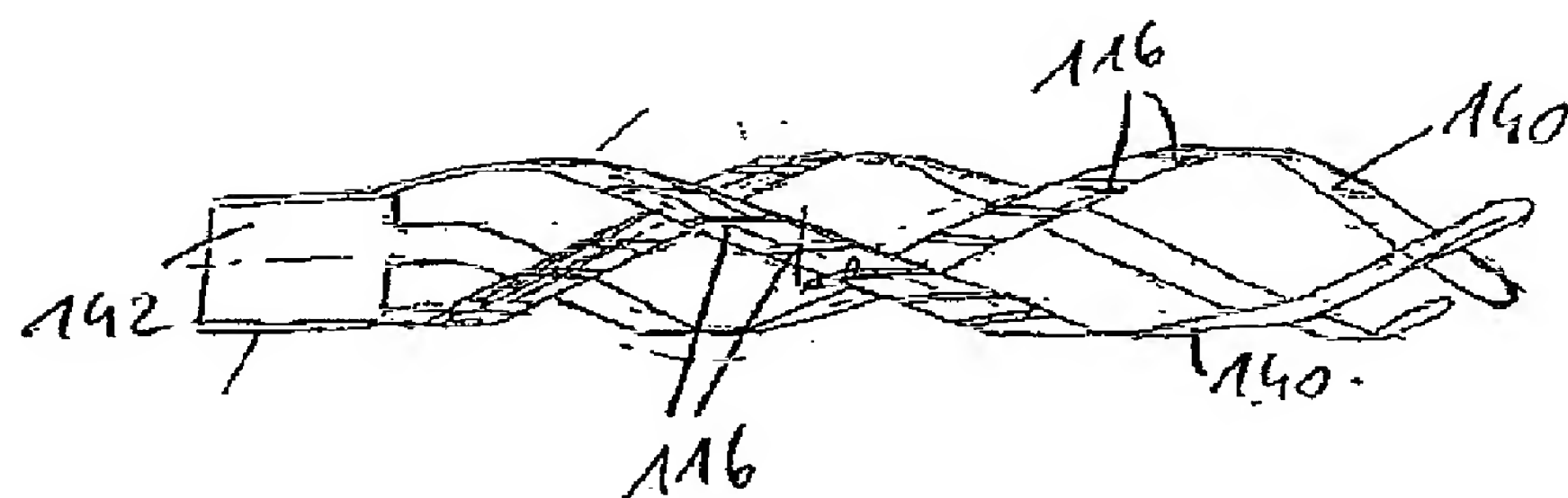
【図11】



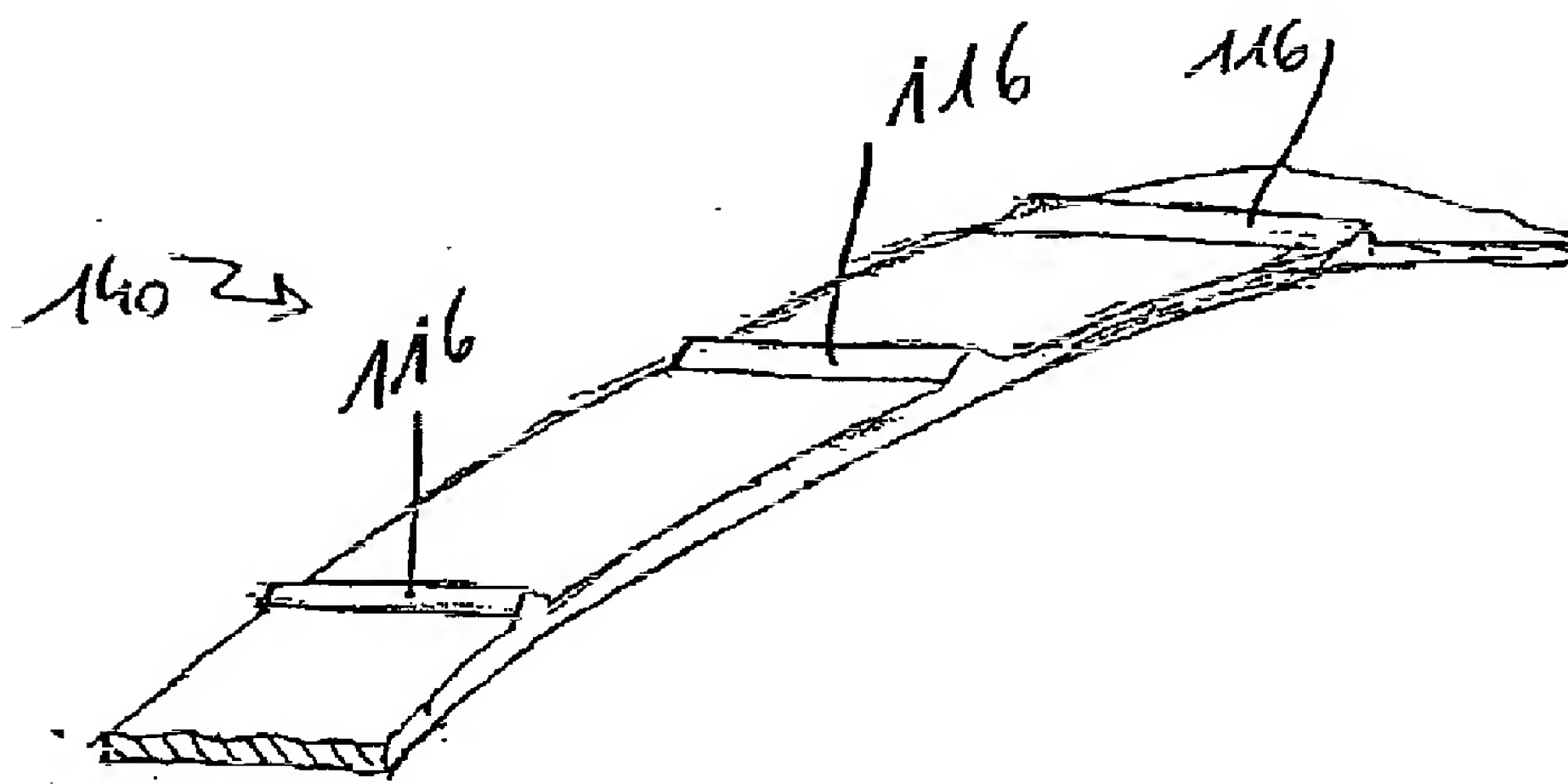
【図12】



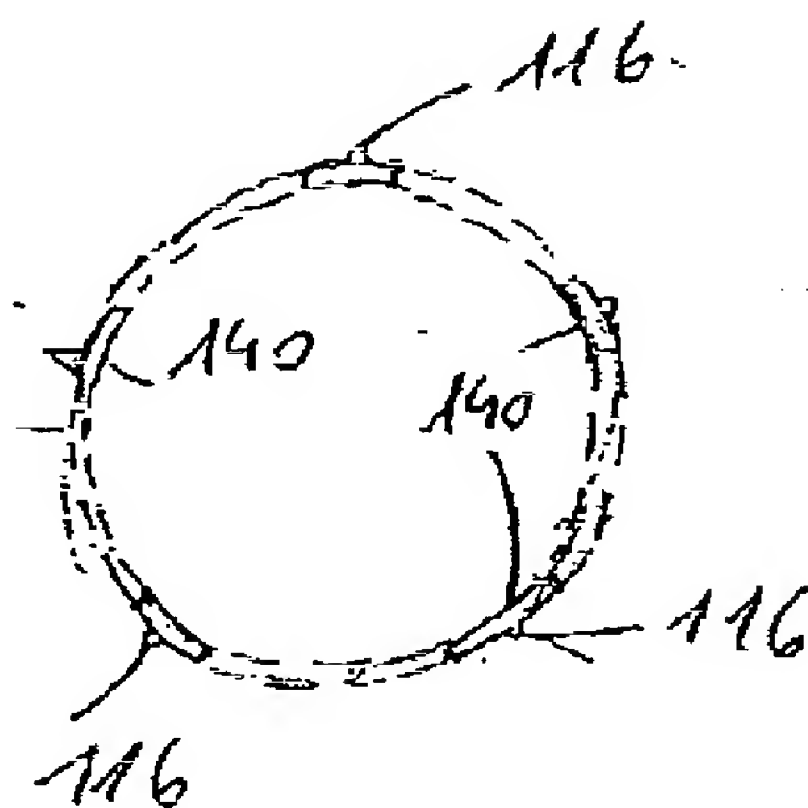
【図13】




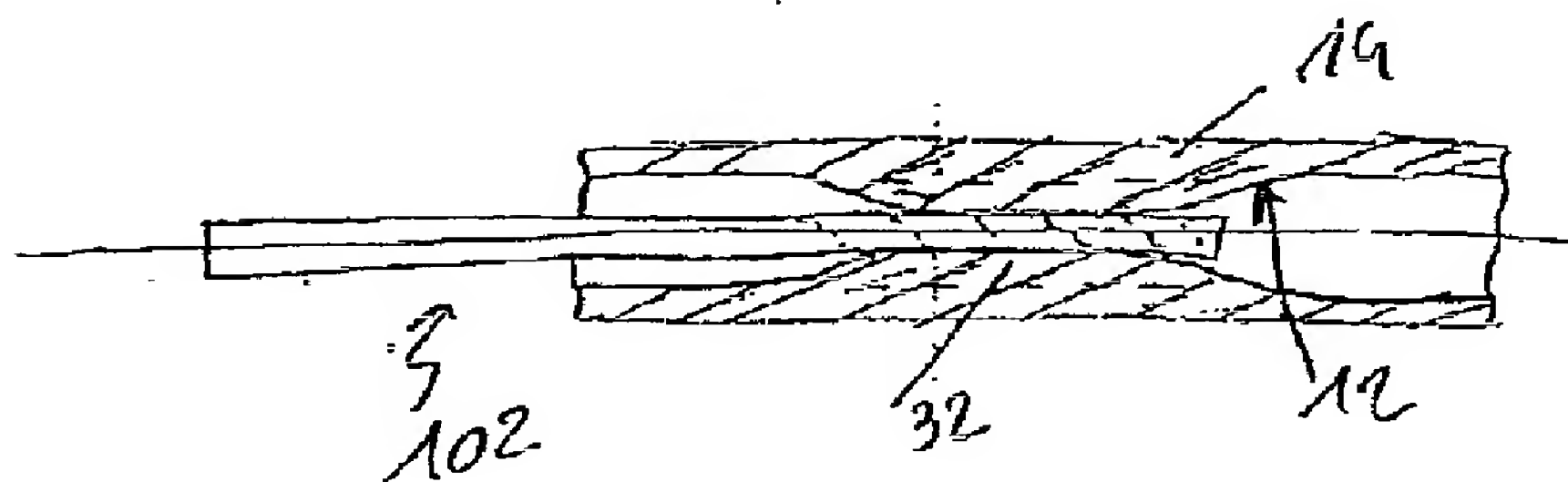
【図14】



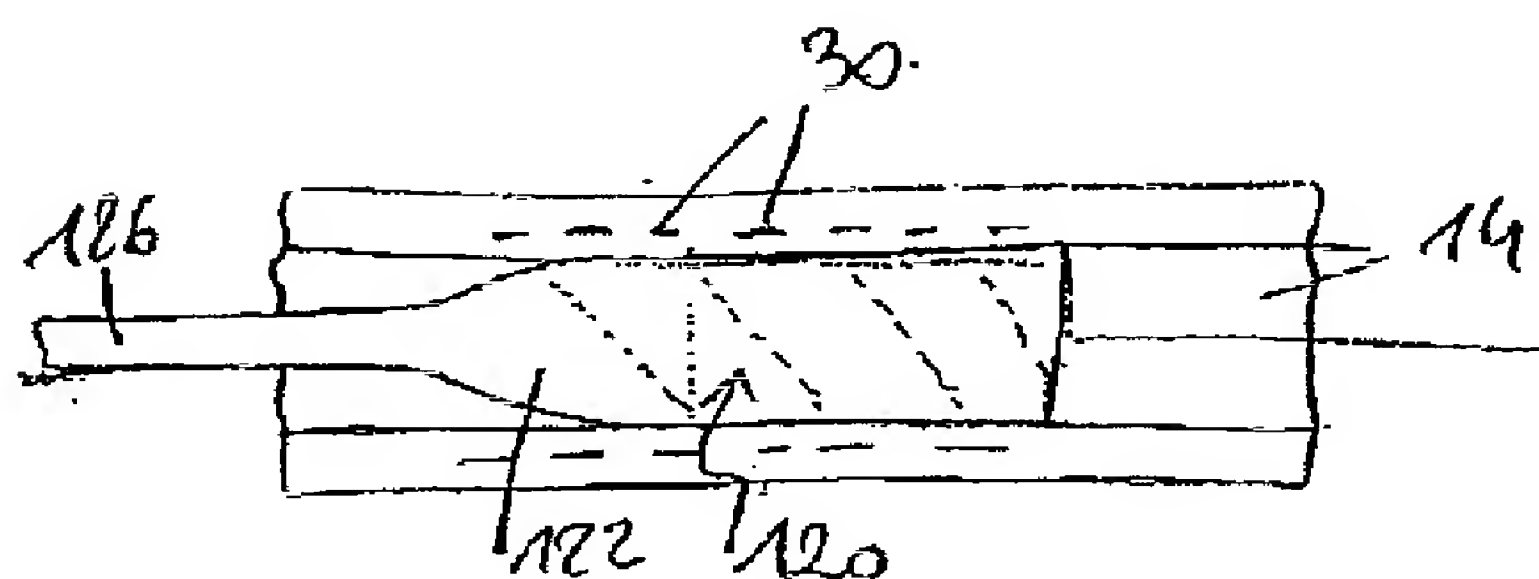
【図15】



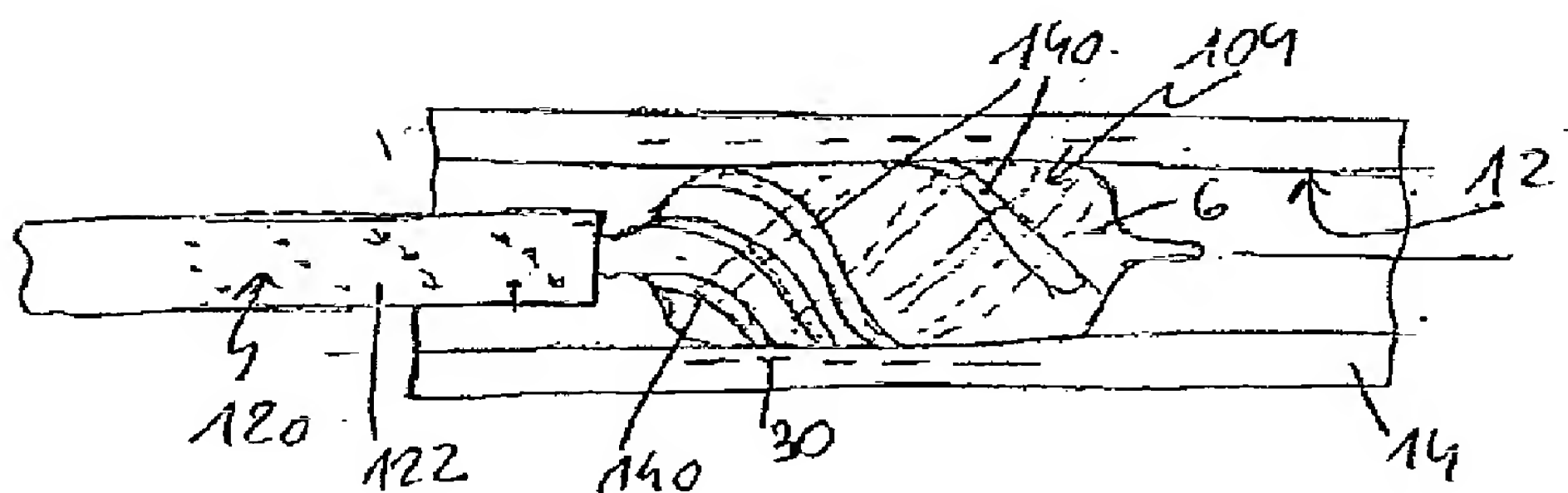
【 16】



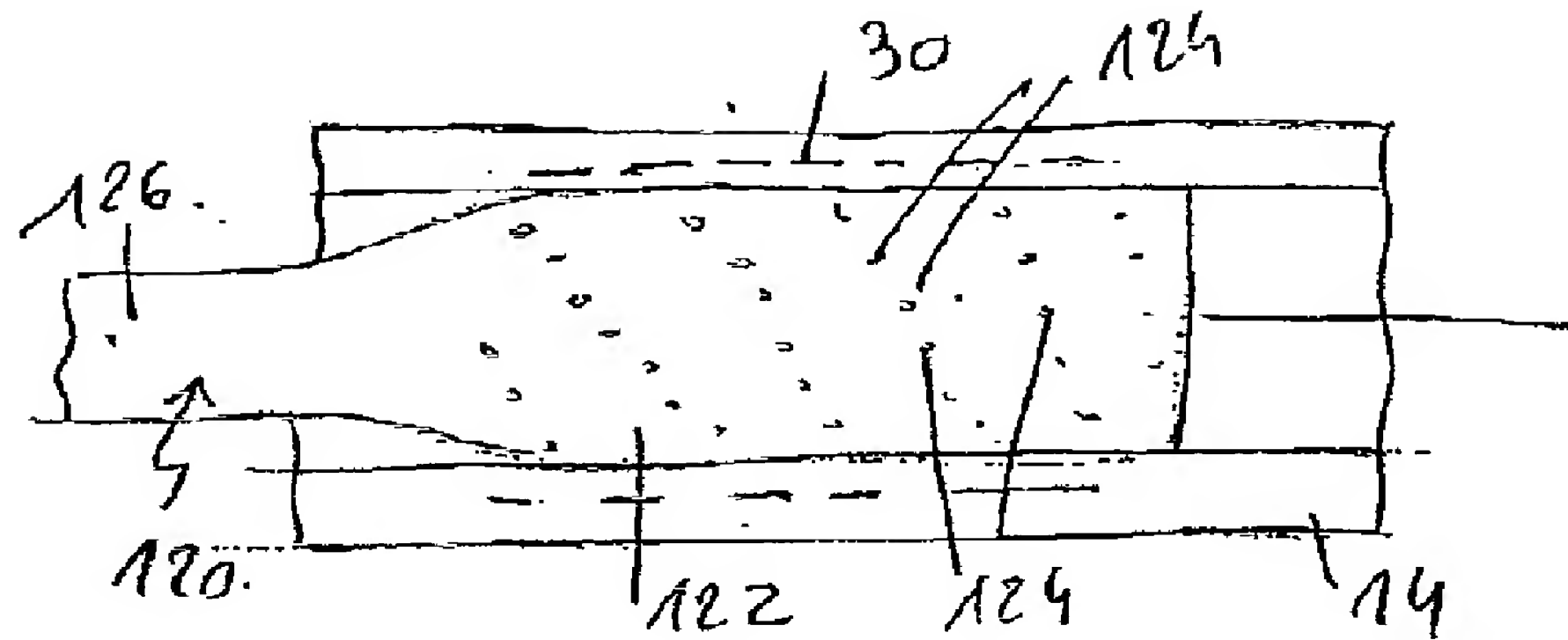
【 例 1 7 】



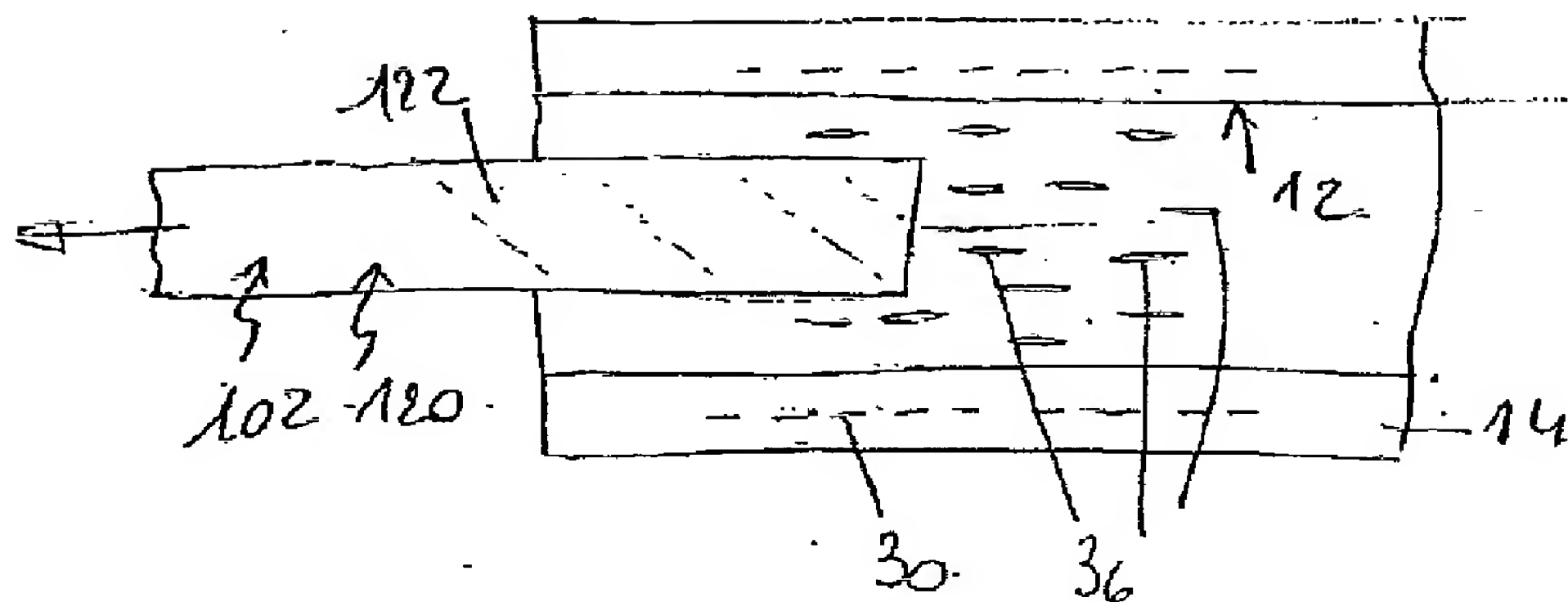
【图 18】



【図19】



【図20】



1. Abstract

Device (2) for administering a composition in a duct (14) of a human or animal body, comprising means (4) able to enter an inner surface of the duct wall to make blind openings in a thickness of the wall and dispenser means (20) to place the composition in contact with the openings.